

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

**ENDOKARDFIBROSE BEI PATIENTEN MIT
KARZINOID-TUMOREN**

-

**PRÄVALENZ UND PROGRESSION DER
KARZINOID-HERZERKRANKUNG**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
STEFAN FREUDENBERG
aus Unna

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 07.03.2002
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Arnold

Referent: Prof. Dr. Maisch

Correferent: Prof. Dr. Schäfer

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 EINLEITUNG.....	IX
1.1 Geschichtlicher Überblick.....	IX
1.2 Morphologie und Lokalisation der Primärtumore.....	X
1.3 Pathologie.....	XI
1.4 Pathophysiologie.....	XIV
1.5 Klinik.....	XVI
1.6 Diagnostik.....	XVII
1.7 Therapie.....	XIX
1.8 Prognose von Patienten mit Karzinoidtumoren.....	XX
1.9 Follow up.....	XX
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	XXI
3 PATIENTEN UND METHODIK.....	XXII
3.1 Patienten.....	XXII
3.2 Standardisiertes echokardiographisches Untersuchungsprotokoll.....	XXVI
3.2.1 M-Mode und 2D-Echokardiographie.....	XXVI
3.2.2 Schwarz-/Weiß- und Farbdopplerechokardiographie.....	XXVIII
3.2.3 Diagnostik offener Foramina ovalia mittels Kontrastechokardiographie.....	XXX
3.3 Klinischer Schweregrad der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung	XXX
3.4 Messung der Serotoninspiegel im Serum und der 5-HIES-Ausscheidung im 24 h-Urin.. XXX	
3.5 Dokumentation und Statistik.....	XXXI
4 ERGEBNISSE.....	XXXII
4.1 Auskultation.....	XXXII
4.2 Ausmaß der Herzinsuffizienz	XXXII
4.3 Auftreten eines Karzinoidsyndroms.....	XXXIII
4.4 Echomorphologische Veränderungen bei Abschluss dieser Arbeit.....	XXXIII
4.4.1 Herzhöhlen und Wanddicken sowie weitere relevante M-Mode-Daten.....	XXXIII
4.4.2 Valvuläre Läsionen.....	XXXVI

4.4.2.1Hämodynamik: Klappeninsuffizienzen.....	XXXIX
4.4.2.2Hämodynamik: Klappenstenosen.....	XL
4.4.3Endokavitäre Läsionen.....	XLIII
4.4.4Echomorphologische Veränderungen bei Patienten mit offenem Foramen ovale	XLIV
4.4.5Muster des Klappenbefalls.....	XLVIII
4.5Diastolische Funktion.....	XLIX
4.6Grad der Karzinoidherzerkrankung und korrespondierende Hormonwerten.....	LIII
4.7Progression der Karzinoidherzerkrankung	LVI
4.8Zusammenfassung der Ergebnisse.....	LVIII
5DISKUSSION.....	LX
5.1Lokalisation des Primärtumors und das Auftreten von Metastasen.....	LX
5.2Echokardiographische Differentialdiagnose.....	LXI
5.3Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung	LXII
5.4Persistierendes Foramen ovale und linkskardiale Karzinoidherzerkrankung	LXV
5.5Sekretorische Aktivität der Karzinoidtumore	LXVIII
5.6Karzinoidherzerkrankung und Herzinsuffizienz	LXXI
5.7Karzinoidherzerkrankung und linksventrikuläre diastolische Funktion.....	LXXII
5.8Progression der Karzinoidherzerkrankung	LXXIII
6ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT.....	LXXV
7VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN.....	LXXVII
8LITERATURVERZEICHNIS.....	LXXXIII
9ECHOKARDIOGRAPHISCHE NORMALWERTE.....	XCIV
10ANHANG.....	XCV

Verwendete Abkürzungen

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
aMV	vorderes Mitralklappensegel
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AoV	Aortenklappe
APUD	Amin Precursor Uptake and Decarboxylation
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVS	Aortenklappenöffnungsamplitude
bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticotropin releasing hormon
CW	kontinuierlich sendendes und empfangendes Dopplerverfahren
EDRF	endothelium-derived relaxing factors
EGF	epidermal growth factor
FGF	fibroblast growth factor
FS	fractional shortening
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GRH	growth hormone realeasing hormone
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
IVRT	isovolumetrische linksventrikuläre Relaxationszeit
IVSD	interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch
IVSS	interventrikuläre Septumdicke endsystolisch
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer Diameter enddiastolisch
LVESD	linksventrikulärer Diameter endsystolisch
LVPWD	linksventrikuläre Hinterwanddicke enddiastolisch
LVPWS	linksventrikuläre Hinterwanddicke endsystolisch
LVFS	linksventrikuläres fractional shortening
MAO	Monoaminoxidase
MV	Mitralklappe
MVEF	mesodiastolische Rückschlagbewegung des vorderen Mitralsegels
MVEX	frühdiaastolische Öffnungshöhe des vorderen Mitralsegels
NGF	nerve growth factor
ms	Millisekunden
n. s.	nicht signifikant
PAF	platelet activating factor
PDGF	platelet derived growth factor
PFO	persistierendes Foramen ovale
PS	Pulmonalklappenstenose
PV	Pulmonalklappe
aMV	vorderes Mitralklappensegel
pMV	hinteres Mitralklappensegel
PW	gepulstes Dopplerverfahren
RA	rechter Vorhof
resp.	respektive
RV	rechter Ventrikel
RVDd	enddiastolischer rechtsventrikulärer Diametern
RVDs	endsystolischer rechtsventrikulärer Diametern
sec.	Sekunde
SEM	Standardfehler

SD	Standardabweichung
TGF β	transforming growth factor beta
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TNF	Tumornekrosefaktor
TV	Trikuspidalklappe
V _{max}	maximale Einstromgeschwindigkeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Überblick

Schon 1888 beschrieb Lubbarsch einen Tumor des Dünndarms mit multiplen kleinen Tumoren, den er im Rahmen von zwei Autopsien entdeckte. Allerdings wertete er diesen Befund noch nicht als eigenständiges Krankheitsbild (58). Zwei Jahre später, im Jahre 1890, präsentierte Ranson die früheste Beschreibung eines Patienten mit einem Karzinoidsyndrom bestehend aus Dyspnoe und Diarrhoe, bei dem er seiner Meinung nach ein „Karzinom“ des Ileums mit Lebermetastasen fand (94).

Erst im Jahre 1907 bezeichnete erstmals Oberndorfer diesen „Karzinom-ähnlichen Darmtumor“ als Karzinoid, gekennzeichnet durch seine „geringe Größe, auffällige Histologie, Multizentrität und geringe Invasivität“ (85). Die Entstehung aus den enterochromaffinen Zellen der Lieberkühnschen Krypten des Dünndarms konnte Masson 1920 histologisch nachweisen (69). Schon damals äußerte er den Verdacht auf eine endokrine Aktivität der enterochromaffinen Zellen. Es dauerte jedoch noch bis 1930, bis Erspamer das Vorkommen von Serotonin in argentaffinen Zellen postulierte (27).

Im Jahre 1931 beschrieb Scholte (104) erstmalig einen Patienten mit seiner Meinung nach chronischer Endokarditis und Karzinoid. Millman (72) schilderte 1943 das Krankheitsbild eines Patienten mit Karzinoid und Trikuspidal- und Pulmonalstenose. Als malignes Syndrom des Karzinoid mit Läsionen im Bereich des rechten Herzens wurde es unabhängig voneinander von Bjork, Axen und Thorson 1952, sowie Isler und Hedinger 1953 (Hedinger-Syndrom) veröffentlicht (6, 50).

Thorson (113) definierte 1954 das Krankheitsbild des Karzinoids als Syndrom bestehend aus Karzinoid-Tumor, Flush, Diarrhoe, Bronchokonstriktion, Leberfiliae, Ödemen, Aszites, sowie den typischen fibrotischen endokardialen Veränderungen der Karzinoidherzerkrankung. Schon damals wies er auf eine hormonelle Genese dieser Symptomatik hin, da er bei seinen Patienten eine erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) Ausscheidung im Urin nachweisen konnte. Zwei Jahre später, 1956, etablierte MacDonald (65) den Begriff „Karzinoidsyndrom“ als Beschreibung der klinischen Symptomatik einschließlich der Herzbeteiligung bei metastasiertem Karzinoid.

1957 beschrieb er ausführlich die ultrastrukturellen Veränderungen am Herzen bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung (66).

Im Jahre 1982 wurde gezeigt, dass es mit der Herzultraschalluntersuchung möglich ist, auf nichtinvasive Weise die Diagnose der Karzinoidherzerkrankung zu stellen (10, 47, 73). Hierzu präsentierten Denney et al. 1998 ein neuartiges echokardiographisches

Scoresystem zur Beurteilung von Entwicklung und Progression der Karzinoidherzerkrankung (20).

1.2 Morphologie und Lokalisation der Primärtumore

Die Karzinoide stellen sich makroskopisch zumeist als 0,4 bis 4 cm große submuköse Tumoren dar, die häufig die Muscularis propria der Darmschleimhaut infiltrieren (75).

In Tabelle 1 (s. folgende Seite) sind die Lokalisationen der Primärtumoren aufgeführt. Die häufigste Lokalisation der Karzinoide ist in ca. 42 % die Appendix. Diese Karzinoide unterscheiden sich allerdings durch ihre wesentlich geringere Metastasierungsneigung deutlich von den übrigen Karzinoiden und sind daher auch nur sehr selten an der Ausprägung des Vollbildes des Karzinoidsyndroms, mit Flush, Diarrhoe und Karzinoidherzerkrankung beteiligt (34, 65, 74, 75). Die zweithäufigste Tumorlokalisation ist in 20 % die Dünndarmregion, insbesondere das terminale Ileum (11 %). Dies ist der häufigste Manifestationsort neuroendokrin aktiver Karzinoide, welche mit den klinischen Symptomen des Karzinoidsyndroms einhergehen. An dritter Stelle folgt die Rektosigmoidregion mit 15 %, gefolgt von den Bronchialkarzinoiden mit 10 %. Vereinzelt wurden im Dickdarm (5 %), Magen (2,6 %) und in Gallenblase, Ovar, Meckel'schem Divertikel und Pankreas (je < 1 %) Karzinoide gesehen (34). Ein Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und Karzinoidherzerkrankung konnte nicht gefunden werden (90).

Die Prävalenz von Zweitmalignomen wird in der Literatur mit Werten zwischen 9-29 % angegeben, wobei bis zu 49 % dieser Zweittumoren Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes sind, die meist im terminalen Ileum auftreten (34, 74, 75, 93).

Die Metastasierung erfolgt überwiegend hämatogen. Alle Patienten mit Karzinoiden des Mitteldarms und Fernmetastasen zeigen Lebermetastasen. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Lebermetastasen steigt mit der Größe des Primärtumors an (74, 75). In einzelnen Fällen wurden auch kardiale Metastasen des Karzinoids, bzw. direkt das Herz infiltrierende Bronchialkarzinoide beschrieben (18, 32, 80, 103).

	Merkmal	%	Merkmal	%
Geschlechtsverteilung	Frauen	48		
	Männer	52		
Lokalisation des Primärtumors	Appendix	42	Colon (gesamt)	4,6
	Dünndarm (gesamt)	20	Coecum	2,1
	Ileum	11	Magen	2,6
	Duodenum	2,2	Gallenblase	<1
	Jejunum	1,8	Ovar	<1
	Rektum/Sigmoid	15	Pankreas	<1
	Lunge/Bronchien	10	unbekannt	<1

Tabelle 1: Metaanalyse der Ergebnisse aus zwei retrospektiv statistischen Arbeiten von Godwin [n=2837] und MacDonald [n=356] (34, 65) sowie einer pathologisch-anatomischen Arbeit von Morgan [n=135] (75) bzgl. der Lokalisation der Primärtumoren. Epidemiologische Daten über die Geschlechtsverteilung fanden sich in nur einer der Studien (34).

1.3 Pathologie

Schon früh wurden Autopsien bei Patienten mit Karzinoidtumoren hinsichtlich einer Herzbeteiligung durchgeführt. Die erste große ausführliche histologische Untersuchung datiert aus dem Jahre 1957 von MacDonald (66). Dabei wurde lichtmikroskopisch Herzgewebe von 11 Patienten mit Karzinoid untersucht, von denen 5 Patienten eine Karzinoidherzerkrankung hatten. Die Gewebeproben der Patienten mit Karzinoid ohne Herzbeteiligung unterschieden sich nicht von der Normalbevölkerung. Später folgten dann weitere licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Endokardveränderungen, u. a. durch Ferrans (31) und Siebermann (77).

Histologisch unterscheidet man bei den Karzinoiden insuläre (60 %), glandulär-insuläre (10 %), trabekulär-insuläre (3 %), glanduläre (3 %), trabekuläre (3 %), intermediäre (6 %), undifferenzierte (5 %) und sonstige nicht näher klassifizierbare Tumorformationen (10 %) (9). Daneben gibt es die entwicklungsgeschichtliche Einteilung der Primärtumorlokalisationen in die drei Abschnitte Vorderdarm, Mitteldarm und Enddarm (s. Tabelle 2). Insuläre Karzinoide kommen bevorzugt im Mitteldarm, trabekuläre und glanduläre, sowie die niedrig differenzierten bis atypischen dagegen eher im Vorderdarm vor. Von der embryologischen Struktur des Vorderdarms leiten sich der Respirationstrakt und der obere Teil des Gastrointestinaltraktes ab. In diesem Bereich treten neben Karzinoidzellen auch häufiger solche des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und des anaplastischen Magenkarzinoms auf. Bei den Bronchialkarzinoiden ist eine zusätzliche Differenzierung in typische und atypische Karzinoide eingeführt worden. Die atypischen Bronchialkarzinoide stellen eine Verbindung zu den kleinzelligen Bronchialkarzinomen dar und weisen eine schlechtere Prognose als die typischen Bronchialkarzinoide auf (4, 9).

	<u>Vorderdarm</u>	<u>Vorderdarm</u>	<u>Mitteldarm</u>	<u>Hinterdarm</u>
Organe	Respirationstrakt	Pankreas, Magen, Duodenum, Jejunum	Ileum, Appendix, Colon ascendens, rechtes Colon transversum	linkes Colon transversum, Colon descendens, Rektum

Sekretions- produkte	Serotonin, Hypophysen- hormone	Serotonin, Histamin, gastrointestinale Peptide, Alpha HCG	viel Serotonin, Bradykinine, Prostaglandine, Tachykinine (Neuropeptid K, Substanz P, Substanz K)	verschiedene unspezifische Darmhormone
5-HIES im 24 h-Urin	viel	viel	viel	normal
Metastasen	ossär	ossär	hepatisch	ossär

Tabelle 2: Endokrine Aktivität der Karzinoidtumoren je nach ontogenetischer Zugehörigkeit der Primärtumorklassifikation (88)

Capella et al. (11) haben 1994 ein neues Klassifikationssystem für Karzinoide aufgestellt, das sowohl Primärtumorklassifikation, als auch histologische Unterschiede berücksichtigt. So werden die „typischen Karzinoide“ als gut differenzierte neuroendokrine Tumore bezeichnet. Charakteristischerweise bestehen sie aus kleinen Zellen mit runden Kernen und zeigen die typischen Wachstumsmuster insulär, trabekulär, glandulär, intermediär und undifferenziert. Tumore mit erhöhter mitotischer Aktivität und vermehrten Zelltypen, die vorher als anaplastische oder atypische Karzinoide beschrieben wurden, bezeichnet Capella als gut bzw. schlecht differenzierte Karzinome.

Zum besseren Verständnis der pathologischen Veränderungen wird im folgenden der anatomische Aufbau des Endokards beschrieben. Von außen nach innen stellt es sich folgendermaßen dar:

- Endothelschicht
- subendotheliale Schicht mit undifferenzierten Zellen von variabler Morphologie und Kollagen
- elastische Schicht mit glatten Muskelzellen, Kollagen und Elastin
- subendokardiale Übergangsschicht mit Kapillaren, undifferenzierten Zellen, Fibroblasten und Makrophagen

Die bei der Karzinoidherzerkrankung zu beobachtenden Veränderungen am Endokard sind von perlgrauer Farbe und liegen vornehmlich an Orten verstärkter Turbulenzen. Sie bevorzugen die ventrikuläre Seite der Trikuspidalklappen und die arterielle Seite der Pulmonalklappen (31, 66, 98). Wenn sie am endokavitären, d. h. parietalen, Endokard auftreten, werden sie auch als „Plaques“ bezeichnet. Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung der Plaques an unterschiedlichen Lokalisationen, links- vs. rechtskardiale Beteiligungen, Befall der verschiedenen Klappen oder des muralen Endokards werden nicht beschrieben (62).

Histologisch stellen sich die Endokardveränderungen als Auflagerungen fibrösen Gewebes auf dem Endokard dar (31, 66). So ist eine klare Abgrenzung zwischen dem aufgelagerten Gewebe und dem vergleichsweise intakten Endokard möglich (66). Lundin (62) beschreibt bei einigen Gewebeproben endo- und myokardiale Infiltrationen, ausgehend von den aufgelagerten Plaques. In den Plaques ist der normale endokardiale Aufbau gestört. Sie sind von einer einreihigen Endothelschicht bedeckt. Die subendotheliale Schicht wird durch Zellproliferation und Einlagerung von Grundsubstanz aufgetrieben. Undifferenzierte Mesenchymzellen und Fibroblasten fehlen, dafür sind Myofibroblasten vorhanden (77). Neue kleine und mittelgroße Gefäße sind zu erkennen (62, 66). Die Auflagerungen bestehen zu einem großen Teil aus homogener Grundsubstanz, sauren Mukopolysacchariden, Kollagenfasern, Mikrofibrillen und basalmembranähnlichen Strukturen. Amorphes Elastin fehlt. Das Elastin scheint durch o. g. basalmembranartiges Material ersetzt worden zu sein (14, 31, 62, 77, 98).

Besonders charakteristisch für die Karzinoidherzerkrankung ist in den Plaques die Proliferation von glatten Muskelzellen und Myofibroblasten, die den größten Teil der zellulären Komponente bilden. Die Muskelzellen besitzen nur schwach ausgebildete Golgi-Komplexe und Mitochondrien. Ihr Zytoplasma besteht hauptsächlich aus parallel angeordneten Aktinfilamenten, jedoch keinen Myosinfilamenten. Untereinander sind sie teilweise durch Maculae adhaerentes verbunden. In einigen Fällen werden sie von basalmembranartigem Material umgeben. Die Myofibroblasten beinhalten wie Fibroblasten einerseits reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum, andererseits in der Peripherie dicht gebündelte Filamente, wie sie bei glatten Muskelzellen vorkommen. Da sie sich außerdem auch in Hautwunden aus Fibroblasten entwickeln, wird ihnen eine kontraktile Funktion zugeschrieben. Bei verschiedenen anderen proliferativen Intima- und Endokardläsionen findet sich ein erhöhter Anteil an glatten Muskelzellen (31, 77).

Beim Karzinoid werden zwei ursächliche Faktoren für diese Läsionen verantwortlich gemacht:

- a) hydrodynamische Faktoren, wofür u. a. die bevorzugte Lage der Plaques an Orten mit erhöhten Turbulenzen spricht (31, 62, 98)
- b) hormonelle Faktoren, die im Lungengewebe inaktiviert werden und so das vornehmlich rechtskardiale Auftreten der Läsionen erklären (31)

Möglicherweise erhöhen diese hormonellen Faktoren bei der Karzinoidherzerkrankung die endotheliale Permeabilität, um die Migration von Mesenchymzellen und die Differenzierung in Muskelzellen zu fördern (62). Die Plaques werden so praktisch als

überschießende „Heilungsfolge“ von kleineren Intima- und Endokardverletzungen gedeutet.

1.4 Pathophysiologie

Karzinomide sind Neoplasien neuroektodermaler Herkunft und entstammen enterochromaffinen, d. h. argentaaffinen „basalgekörnnten“ oder „gelben“ Zellen, die u. a. als APUD-Zellen (Amin Precursor Uptake and Decarboxylation) ein diffuses endokrines System bilden (71, 89).

Diese Zellen werden vorwiegend in den Schleimhautkrypten des Gastrointestinaltraktes gefunden (69). Sie können zahlreiche Amine und Peptide synthetisieren und speichern. Davon ausgehend, dass embryonal alle Zellen befähigt sind, alle im genetischen Code festgelegten Substanzen zu produzieren, unterscheiden sich die Sekretionsprodukte u. a. je nach Tumorlokalisation (s. Tabelle 2, Kapitel 1.3). So finden sich Serotonin, Tachykinine (Substanz P, Substanz K, Neuropeptid K), Bradykinin, Histamin, Gastrin und Prostaglandine, Somatostatin, Neurotensin, Motilin, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Corticotropin releasing hormone (CRH), growth hormone releasing hormone (GRH) und andere Substanzen (71).

Die Vielfalt von Hormonen und deren systemische Wirkung erklärt die große Bandbreite von Symptomen beim Karzinoid. Symptome des Karzinoidsyndroms treten zunächst episodisch auf, später getriggert durch Alkohol, Nahrungsaufnahme, körperliche Belastung oder emotionale Faktoren (13, 71, 84, 88). Obwohl viele Symptome direkt auf ein oder mehrere Hormone zurückgeführt werden können, ist eine kausale Zuordnung bzgl. der fibrogenen Substanz für die Endokardfibrose bisher nicht möglich (117). Für die wichtigsten Symptome werden im einzelnen die folgenden Hormone verantwortlich gemacht (s. Tabelle 3):

Symptom	Häufigkeit	Mögliche Mediatoren
Flush	94 %	Kallikrein, Bradykinin, Tachykinine (Neuropeptid K, Substanz P, Substanz K), Histamin, Prostaglandine
Diarrhoe	78 %	Serotonin, Histamin, Substanz P, vasoaktives intestinales Polypeptid, Prostaglandine, Gastrin
Bronchokonstriktion	18 %	Histamin, Bradykinin, Serotonin, Tachykinine
Endokardfibrose rechts / links	40 % / 13 %	Serotonin, Bradykinin, Tachykinine, TGF beta

Tabelle 3: Pathophysiologie des Karzinoidsyndroms (16, 82, 88)

Serotonin ist das im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung am ausführlichsten untersuchte Hormon. Es spielt eine wichtige Rolle u. a. in Thrombozyten bei der

Blutgerinnung, als synaptischer Transmitter im Zentralnervensystem (ZNS) - insbesondere im Hypothalamus und Stammhirn - in den enterochromaffinen Zellen des Darms bei der Darmmotilität sowie in der Retina. Es wirkt am Bronchialsystem konstringierend (16, 82, 88) und führt zu einer Blutflussumverteilung, indem es eine Vasokonstriktion großer und eine Vasodilatation kleiner Arterien bewirkt. Die kardiale Auswurfleistung, der Rückfluss zum Herzen, die Durchblutung von Nieren, Magenfundus und -antrum, wird erhöht (128).

Die Inaktivierung des Serotonins findet zum größten Teil enzymatisch im Leber- und Lungenparenchym sowie in den Epithelzellen von Trachea und Bronchien statt (8, 24). Mit Hilfe eines Na^+ -abhängigen Transportsystems erfolgt die aktive Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) in die Zelle (s. Abbildung 1). Intrazellulär wird durch das mitochondrienmembrangebundene Enzym Monoaminoxidase (MAO) die freie aliphatische Aminogruppe oxydiert und so inaktiviert (24, 91, 96).

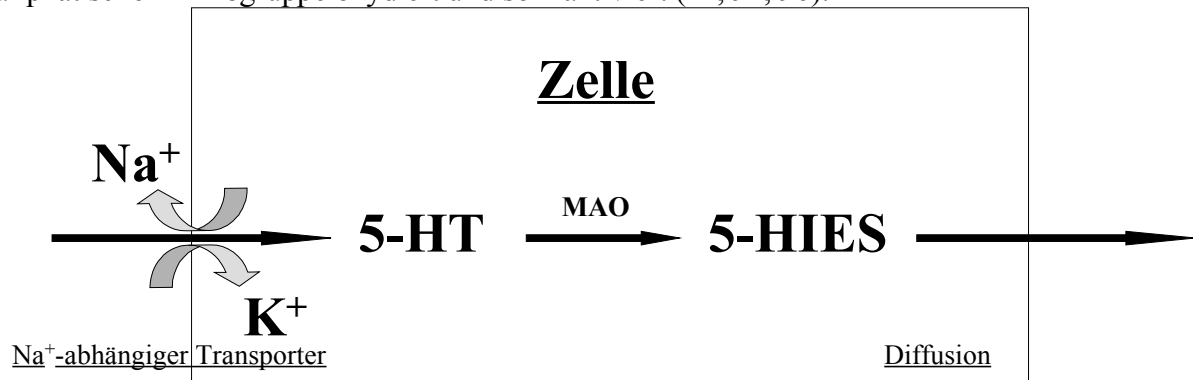


Abbildung 1: Modell des Serotoninmetabolismus in der Lunge von Pickett et al. (91)

Statistisch gesehen haben Patienten mit einer Karzinoidherzerkrankung signifikant höhere Serotoninwerte als solche ohne Karzinoidherzerkrankung (s. Tabelle 4). Teilweise liegen diese Werte um das vierfache über denen von Karzinoidpatienten ohne Karzinoidherzerkrankung (20, 45, 63, 90, 100). Aber im Gegensatz zur pathophysiologisch bewiesenen Rolle des Serotonins bei der Diarrhoe, konnte dieser Nachweis für die Endokardfibrose bisher nicht erbracht werden.

	Serum-Serotonin [pmol/ml]	Plasma-Serotonin [pmol/ml]	Thrombozyten- Serotonin [pmol/mg]
Endokardfibrose	9750 ± 4130	1130 ± 1710	6240 ± 4030
keine Herzbeteiligung	4350 ± 6460	426 ± 1130	2700 ± 2880

Tabelle 4: Serotoninwerte bei Karzinoidpatienten mit und ohne Karzinoidherzerkrankung (100)

Patienten mit hauptsächlicher Substanz-P-Erhöhung zeigen vor allem hämodynamische Symptome mit systemischem Blutdruckabfall (128) oder einer Herzinsuffizienz mit einem bis auf 15 l/min [EF-Fraktion: 0,75] erhöhten Auswurfvolumen (127).

Bei Untersuchungen von Karzinoidpatienten konnten bei denjenigen mit Anzeichen für Rechtsherzversagen signifikant höhere Spiegel von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) gefunden werden, als bei den übrigen. Unter Therapie wurde ein Abfall des ANP-Spiegels beobachtet (64). Einen Hinweis auf eine tumoreigene ANP-Produktion lieferte 1994 Yoshinaga (126) indem er bei 15 % seiner Karzinoidpatienten ANP aus dem Tumorgewebe isolierte. Dieses unterschied sich von dem atrialen ANP u. a. durch sein anderes Molekulargewicht.

1.5Klinik

Bei Karzinoidpatienten liegt das mittlere Erkrankungsalter, je nach Studie, zwischen 56 und 58 Jahren. Männer und Frauen sind im Verhältnis von 1 : 1,2 betroffen, was zumindest teilweise auf eine erhöhte Rate von inzidentellen abdominellen Befunden im Rahmen einer Hysterektomie zurückgeführt wird (34, 74, 82).

Patienten mit Karzinoidtumoren entwickeln meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf nach einer Leberbeteiligung ein Karzinoidsyndrom (34). Vorher schützt die Leber bei Tumoren im Drainagegebiet der Pfortader den systemischen Kreislauf vor einer Überflutung mit Hormonen und damit vor den meisten Symptomen.

Initialsymptome sind oft (74, 82, 113): Obstipation (46 %), diffuse abdominelle Schmerzen (41 %), Diarrhoe (32 %), Flush (23 %), Ileus (25 %).

In weiter fortgeschrittenen Stadien sind die Hauptsymptome (17, 74, 82, 113): Diarrhoe (84 %), Flush (75 %), Obstipation (44 %), Bronchokonstriktion (15 %), Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe.

Es zeigte sich eine Häufung der Symptome bei Tumoren des Mitteldarms. Psychische Veränderungen, die auf eine direkte Hormonwirkung des Karzinoids im ZNS zurückzuführen sind, konnten nicht gefunden werden. Ebenso wenig konnten erhöhte Hormonwerte im Liquor nachgewiesen werden (109).

Im Zuge der heutigen therapeutischen Möglichkeiten bekommt man diese klassischen Symptome immer besser unter Kontrolle. Dadurch gewinnen die Auswirkungen der Endokardfibrose klinisch an Bedeutung und können das Wohlbefinden der Patienten zum Teil stärker beeinflussen als die Tumorlast oder das paraneoplastische Syndrom (14, 54, 84). In einigen Fällen stellen die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz die einzige klinische Manifestation eines Karzinoids dar (55).

Seltene klinische Manifestationen können ein Koronararterienspasmus sowie hypotensive und hypertensive Karzinoidkrisen sein (43, 116). Im Rahmen von operations- und anästhesiebedingtem Stress kann es durch massive Ausschüttung vasoaktiver Substanzen

zu einer sogenannten hypotensiven „Karzinoidkrise“ kommen. Hierbei handelt es sich um einen plötzlichen fast kompletten Verlust des peripheren Widerstandes durch eine ausgeprägte periphere Vasodilatation. Trotz gesteigerter kardialer Auswurfleistung kann kein adäquater Blutdruck aufrechterhalten werden (18, 42, 43, 54). In hohen Konzentrationen kann Serotonin einen hypertensiven Chemoreflex auslösen. Die Rezeptoren hierfür liegen zwischen Aorta und Pulmonalarterie und werden aus der proximalen linken Herzkranzarterie versorgt. Dies könnte z. B. hypertensive Krisen bei Bypass-Operationen von Karzinoidpatienten erklären (51).

1.6 Diagnostik

Neben den bekannten Symptomen wie Flush, Diarrhoe und Gewichtsabnahme fällt bei Karzinoidpatienten häufig ein intraabdomineller Tumor auf. Bei der laborchemischen Blutuntersuchung finden sich erhöhte Werte für verschiedene Hormone (s. Tabelle 3, Kapitel 1.4, Pathophysiologie). Als Leitmarker für die Entwicklung des Karzinoids, bzw. den Therapieerfolg hat sich Serotonin bzw. sein Metabolit 5-HIES bewährt (63, 64, 84). ANP kann als serologischer Marker für das Ausmaß der Herzinsuffizienz gebraucht werden (64).

Als zuverlässigster klinischer Hinweis auf eine Herzbeteiligung hat sich ein pathologischer Auskultationsbefund herausgestellt (5, 21, 107). Schwierigkeiten kann allerdings die Differenzierung zwischen Highoutput-Systolikum und Trikuspidalklappenvitium bereiten, die vom Klangbild her einander ähnlich sind (36).

Ursprungsort und Metastasen des Karzinoids werden routinemäßig durch Computertomographie und Sonographie erfasst. Metajodbenzylguanidin (MIBG)- und Somatostatin (SMS)-Rezeptor-Szintigraphie werden als zusätzliche Lokalisationshilfe für okkulte Primärtumore und Metastasen eingesetzt (115).

Patienten mit einer Karzinoidherzerkrankung zeigen in Röntgenaufnahmen des Thorax nur selten Veränderungen, so dass diese Methode nicht zum Screening bzw. zur Verlaufskontrolle geeignet ist (1, 5, 74, 114). Fibrotische Pleuraveränderungen dagegen lassen sich leichter erkennen (76).

Als im klinischen Alltag praktikabelste Untersuchungsmethode zur Beurteilung endokardfibrotischer Läsionen hat sich die Echokardiographie bewährt. Sie stellt eine nichtinvasive und für den Patienten wenig belastende Methode dar (10, 33, 47, 73, 87). Je nach Ausprägungsgrad der Endokardfibrose kommt es zu mehr oder weniger eindrucksvollen Ultraschallbefunden. Den klassischen Befund bei einer ausgeprägten Karzinoidherzerkrankung stellt eine retrahierte, verdickte und in halbgeöffneter Position

fixierte Trikuspidalklappe dar, die sich in der Echokardiographie mit einem verstärkten Reflexmuster darstellt. Die Verdickungen werden als „knotenförmig“ sowie als „Ummantelung“ beschrieben und finden sich am stärksten auf den distalen Anteilen der Klappensegel, insbesondere am septalen und aortalen Segel. Sie lassen die Segel diffus verdickt erscheinen (1, 19, 47).

Auch der aus Papillarmuskeln und Sehnenfäden bestehende Halteapparat der Trikuspidal- und Mitralklappe kann sich wie oben beschrieben darstellen. Die Kommissuren der Klappen dagegen erfahren keine morphologischen Veränderungen. Sowohl Klappenöffnung als auch Klappenschluss laufen verzögert ab (47). Auf Grund der eingeschränkten Beweglichkeit der Segel ist am Ende der Systole, bei sehr ausgeprägten Befunden auch während der gesamten Systole, die Koadaptation der Segel nicht mehr vollständig möglich und es kommt zu einer Klappeninsuffizienz (1, 19, 120). Außerdem führt die Kontraktion des rechten Ventrikels durch aufgelagertes Gewebe auf den Chordae tendinae und den Papillarmuskeln zu einer Traktion an den Segeln, was ebenfalls zur Insuffizienz beiträgt (99).

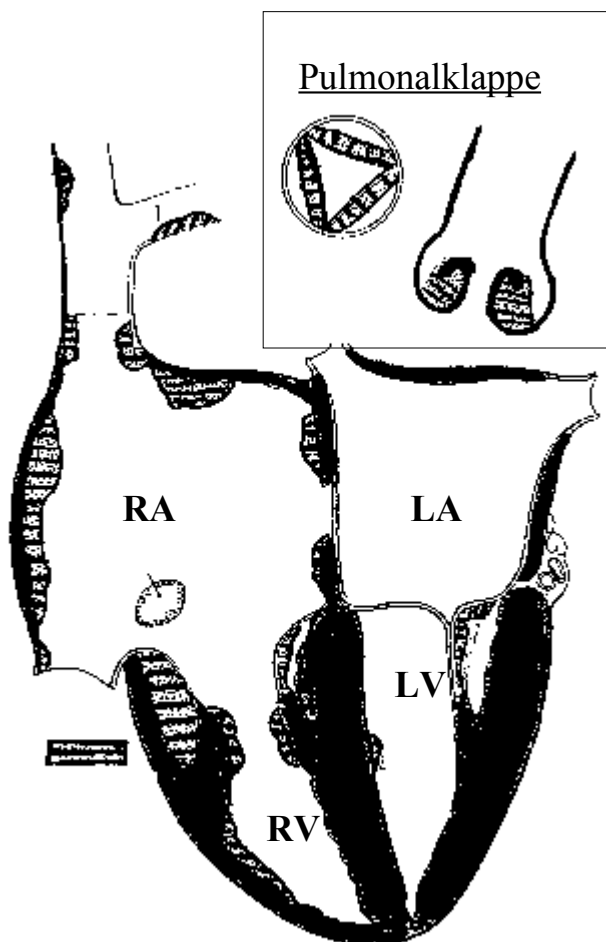


Abbildung 1: Endokardfibrose - tionsstellen der Karzinoidherzerkrankung in Anlehnung an Ross et al. (102)

Die histologischen Befunde an Mitral- und Aortenklappe unterscheiden sich hauptsächlich durch ihren geringeren Ausprägungsgrad von Trikuspidal- und Pulmonalklappe.

Neben dem Befall des Klappenapparats tritt gelegentlich zusätzlich eine Beteiligung des atrialen und ventrikulären parietalen Endokards in Form sogenannter Plaques auf, die sich als 1-3 mm dicke echogene Strukturen, hauptsächlich in der rechten Herzhälfte, darstellen (45, 47, 90).

1.7 Therapie

Hier soll ein kurzer Überblick über die derzeitigen Therapiemöglichkeiten beim Karzinoid und bei der Karzinoidherzerkrankung gegeben werden.

Therapie der Wahl und einziger kurativer Ansatz beim Karzinoid ist weiterhin die radikale operative Entfernung des Tumors, bzw. die Verringerung der Tumormasse (57). Eine adäquate Chemotherapie existiert zur Zeit nicht (9, 25). Interferon alpha ermöglicht eine subjektive klinische Verbesserung, beeinflusst aber die Überlebensrate ebenso wenig (59, 83). Eine weitere zusätzliche palliative Maßnahme ist die perkutane transarterielle Chemoembolisation der Leber (42, 125).

Das derzeit am häufigsten mit Erfolg eingesetzte Therapeutikum ist Octreotide-Acetat (Somatostatin ®), ein Somatostatin-Analogon, das die Symptomatik bei Flush und Diarrhoe bei 70 - 80 % der Patienten reduziert, indem es die Hormonsekretion von Serotonin und dessen Wirkung am Erfolgsorgan hemmt (23, 54). So wird Octreotide auch prophylaktisch prä- und perioperativ eingesetzt (123). Endgültige Ergebnisse über eine antiproliferative Wirkung von Octreotide-Acetat bei der Therapie der Karzinoidherzerkrankung liegen noch nicht vor (2, 3).

Im fortgeschrittenen Stadium des Karzinoids kann es auf Grund der Karzinoidherzerkrankung zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität kommen und die Karzinoidherzerkrankung selbst zum prognoselimitierenden Faktor werden (12, 14, 20, 82). Aus diesem Grunde sind Herzklappenoperationen von zunehmender Bedeutung. Bei der Wahl der Klappenprothesen konnte bisher kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen mechanischem und bioprothetischem Klappenersatz gefunden werden (14, 52, 59, 68), aber bioprothetischer Klappenersatz kann den gleichen fibrotischen Veränderungen unterliegen wie die ursprüngliche Klappe (22, 97). Die Ballondilatation/Valvulotomie stenosierter Klappen ist eine weitere Option (37, 78).

1.8 Prognose von Patienten mit Karzinoidtumoren

Heutige Therapiemöglichkeiten erlauben, die Symptomatik des Karzinoids, vor allem das paraneoplastische Syndrom, besser zu kontrollieren. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass dadurch auch die Prognose dieser Patienten verbessert werden kann (14, 54). So rückt das Problem der oft lebenslimitierenden Endokardfibrose verstärkt in den Vordergrund (14, 20, 102). 36 % der Patienten versterben an Herzversagen und 46 % an ihrem Tumorleiden (82). Die mittlere Überlebenszeit beträgt für Patienten mit Karzinoidherzerkrankung 4,7 Jahre, bei einer Variationsbreite von 0,5-13 Jahren und für Patienten ohne Karzinoidherzerkrankung 6,3 Jahre, bei einer Variationsbreite von 1-25 Jahren (102).

Patienten mit lokalem Tumorbefall haben eine 5-Jahresüberlebensrate zwischen 76–94 %, bei Fernmetastasen ist diese auf 11-33 % reduziert (34, 39, 75). Prognostisch ungünstig sind neben einem erhöhten Alter der Patienten auch Lokalisation des Tumors im Colon, Dünndarm und Magen mit einer 5-Jahresüberlebensrate zwischen 33-54 %, im Gegensatz zur Lokalisation in Lunge, Appendix und Rektum mit 5-Jahresüberlebensraten von 80-90 % (39).

1.9 Follow up

Bei Untersuchungen zur Karzinoidherzerkrankung handelt es sich zumeist um Querschnittsstudien. Longitudinale Beobachtungen, insbesondere der Klappenveränderungen, existieren nur in wenigen Studien mit jeweils geringen Fallzahlen (8, 12, 23, 29 Patienten). Untersucht wurde u. a., ob und in welchem Ausmaß die Karzinoidherzerkrankung eine Progredienz aufweist. Ein Fortschreiten der Karzinoidherzerkrankung beschrieben Howard (47), Himmelmann (45), Denney (20) und Pellika (90) in 25–75 % der Fälle. Die Beobachtungszeit lag zwischen 20 und 23 Monaten.

Denney (20) stellte 1998 ein Punktesystem zur Beurteilung von Entwicklung und Progression der Karzinoidherzerkrankung vor. Berücksichtigt wurden dabei morphologisches Erscheinungsbild und Ausmaß der Insuffizienz der Trikuspidalklappe, sowie Ausmaß der Pulmonalklappenstenose und -insuffizienz. Anhand dieser 4 Merkmale wurde ein kumulativer Gesamtscore zur Einschätzung der Karzinoidherzerkrankung errechnet. Denney (20) schilderte bei Patienten mit einer fortschreitenden Karzinoidherzerkrankung signifikant höhere 5-HIES-Werte als bei Patienten ohne Progression.

2Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Untersuchung war es, die Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung bei den Patienten zu untersuchen, die im Zentrum Innere Medizin – Klinik für Gastroenterologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg behandelt werden. Dabei ging es im Einzelnen um:

1. die genaue Charakterisierung der Endokardläsionen bzgl.:
 - a) des Schweregrads der morphologischen Veränderungen
 - b) der hämodynamischen Bedeutung der aus den Endokardläsionen resultierenden Klappenvitien
 - c) des endokardialen Befallsmusters (valvuläres vs. parietales Endokard)
 - d) der Beteiligung des linksventrikulären Endokards (valvuläres und parietales Endokard)
2. die Untersuchung der Prävalenz und des Schweregrades der Karzinoidherzerkrankung in Abhängigkeit von:
 - a) der sekretorischen Aktivität der Karzinoidtumoren (Serum-Serotoninspiegel und Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 h- Urin)
 - b) dem Vorliegen eines offenen Foramen ovale
3. die Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion in Abhängigkeit von:
 - a) der sekretorischen Aktivität der Karzinoidtumoren (Serum-Serotoninspiegel und Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 h- Urin)
 - b) dem Schweregrads der morphologischen Veränderungen
4. die Untersuchung der Häufigkeit und des Ausmaßes der Progression der Karzinoidherzerkrankung

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Untersuchung von 65 Patienten mit Karzinoidtumoren und umfasst 179 Herzultraschalluntersuchungen. 148 Untersuchungen von 38 Patienten von November 1989 bis Oktober 1995 wurden retrospektiv analysiert, da die Patienten zu Beginn dieser Arbeit entweder bereits verstorben waren, oder aus anderen Gründen nicht mehr in der Uniklinik Marburg behandelt wurden. Nach dem 31.10.1995 wurden alle übrigen Patienten prospektiv untersucht. Alle Patienten wurden unabhängig vom Ausmaß ihrer Erkrankung dem gleichen ausführlichen echokardiographischen Untersuchungsprotokoll unterzogen.

Klinische Daten aus den Krankenakten ergänzen die Ultraschallbefunde. Der Schwerpunkt wurde auf die Krankheitsdauer, den Auskultationsbefund, das NYHA-Stadium, eine begleitende Hypertonie, Körpergröße, Gewicht, Serotoninwerte, 5-HIES-Werte, Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors, Klassifikation nach embryonaler Entwicklung sowie Vorhandensein eines Karzinoidsyndroms mit Flush und Diarrhoe gelegt.

Die 65 Patienten setzen sich aus 32 Frauen und 33 Männern zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 57,7 Jahre ($\pm 11,9$ Jahre). Der jüngste Patient war 26, der älteste 77 Jahre alt. Frauen waren mit durchschnittlich 60,4 Jahren im Mittel 5,3 Jahre älter als die Männer.

Bei der Auswertung der Auskultationsbefunde ging es um die Frage, wie häufig bei Patienten mit einer bedeutsamen Karzinoidherzerkrankung im Rahmen einer normalen internistischen Untersuchung pathologische Auskultationsbefunde auffallen, d. h. wie häufig diese Patienten schon allein auf Grund der klinischen Untersuchung eine Indikation für weitere Untersuchungen, z. B. für die Echokardiographie haben. Die Befunde entstammen den zugehörigen Patientenakten und wurden vom jeweiligen betreuenden Stationsarzt bei der regulären Aufnahmeuntersuchung erhoben. Insgesamt fielen bei 27 von 65 Patienten (41,5 %) pathologische Herztöne oder Geräusche auf.

Eine arterielle Hypertonie bestand bei 18 von 65 Patienten (27,7 %). Ein Karzinoidsyndrom mit Diarrhoe und Flush wiesen 34 von 65 Patienten (52,3 %) auf. Dieses ging zumeist mit einer Lebermetastasierung einher. Nur 2 Patienten zeigten Durchfall- und Flushsymptomatik ohne Lebermetastasierung. Bei einer Patientin (Nr. 34) lag ein Ovarialkarzinoid zugrunde, bei dem anderen Patienten war der Primärtumor unbekannt (Nr. 25). Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten Echokardiographie lag bei Patienten mit Syndrom bei 44 Monaten gegenüber 32 Monaten

bei Patienten ohne Syndrom. Auffallend war außerdem, dass bei allen Patienten mit Primärtumoren im Bereich des Rektums (n=3), Bronchialsystems (n=4) und des Magens (n=2) kein Karzinoidsyndrom bestand.

Merkmale bei der Ersterhebung	Patienten (n = 65)	%	Mittelwert ± SD	Median
Geschlechtsverteilung				
Männer	33	50,8		
Frauen	32	49,2		
Alter bei Beginn [Jahre]			57,7 ± 11,9	58,1
Männer	33	50,8	55,1 ± 12,2	53,5
Frauen	32	49,2	60,4 ± 11	62,7
Gewicht [kg]	65		69,1 ± 10,4	70
Größe [cm]	65		169,9 ± 9,5	170
NYHA-Stadium	65		0,9 ± 1,0	1
Pathologischer Auskultationsbefund	27	41,5		
Auftreten einer arteriellen Hypertonie	18	27,7		
Auftreten eines Karzinoidsyndroms	34	52,3		
5-HIES-Werte [$\mu\text{mol}/24\text{ h}$]	64	98,5	305 ± 430	127
Sertoninspiegel [ng/ml]	57	87,7	699 ± 522	671

Tabelle 5: Klinische Charakteristika bei 65 Patienten mit einem funktionell aktiven Karzinoid

Die mittlere Zeitdauer zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Beginn des Beobachtungsintervalls lag bei 30 Monaten (Variationsbreite: 1-225 Monate) mit einer anschließenden Beobachtungsdauer von 10 Monaten (Variationsbreite: 1-67 Monate). 50/65 Patienten wiesen ein Beobachtungsintervall von weniger als einem Jahr auf, 6/65 zwischen einem und zwei Jahren sowie 9/65 von mehr als zwei Jahren (s. Tabelle 6).

Merkmale	Patienten (n = 65)	%	Mittelwert ± SD	Median
Echokardiographische Untersuchungen je Patient			2,8 ± 2,3	2
Krankheitsdauer zu Beobachtungsbeginn [Monate]	65		30,2 ± 36,4	20

Beobachtungsdauer insgesamt [Monate]	65	100	10,0 ± 15,0	3
≤1 Jahr	50	76,9		
≤2 Jahre	6	9,2		
>2 Jahre	9	13,8		

Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika im Rahmen von 179 Untersuchungen bei 65 Patienten

Im Mittel wurde jeder Patient 2,8 mal echokardiographisch untersucht, davon 24 Patienten einmal und ein Patient 13 mal über einen Zeitraum von fünf Jahren (s. Abbildung. 3)

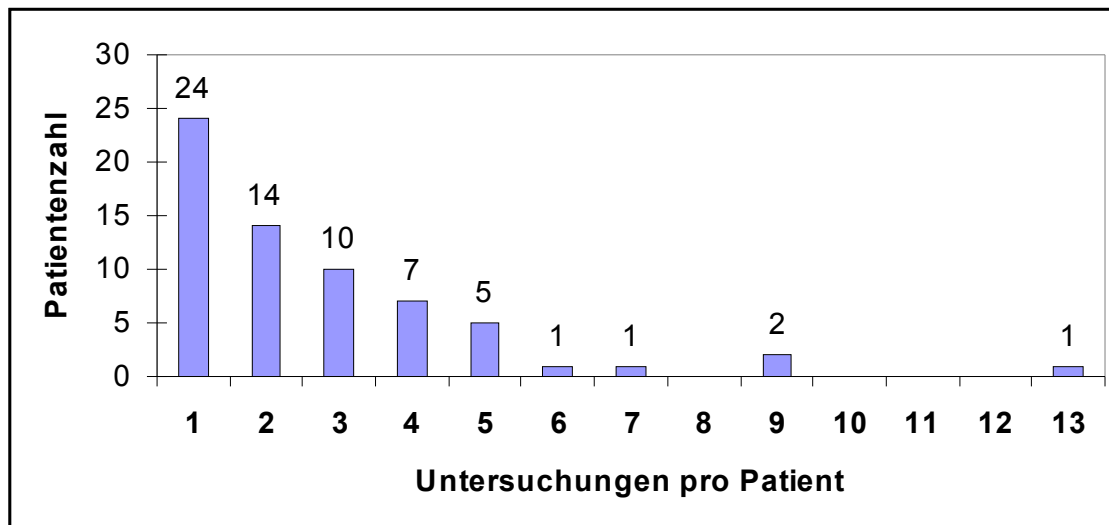


Abbildung 3: Verteilungsmuster der durchgeführten Echokardiographien

Die häufigste Primärtumorlokalisation des Karzinoids war die Dünndarmregion mit 44,6 % (Anzahl der Patienten mit Lokalisation im Dünndarm/Grundgesamtheit = 29/65) unter Bevorzugung des terminalen Ileums (25/65). Die andern Darmregionen, wie Coecum/Appendix (2/65) sowie Colon (2/65) und Rektum (2/65) waren hingegen seltenere Manifestationsorte (s. Tabelle 7). Die zweithäufigste Primärtumorlokalisation war das Pankreas mit 13,8 % (9/65), gefolgt vom Bronchialsystem mit 7,7 % (5/65). Ein Patient zeigte sowohl in der Lunge als auch im Ileum ein Karzinoid.

Die Ergebnisse bezüglich der Lokalisation des Primärtumors entstammen in 57/65 Fällen intraoperativer Diagnosestellung, in 8/65 Fällen blieb der Primärtumor unbekannt.

Lokalisation des Primärtumors	Patienten (n=65)	%
Vorderdarm	20	30,8
Pankreas	9	13,8
Lunge/Bronchialsystem	5	7,7
Jejunum	4	6,2
Magen	2	3,1

Mitteldarm	33	50,8
Ileum	25	38,5
Angabe: „Dünndarm allgemein“	4	6,2
Appendix + Zöekum	2	3,1
Colon	2	3,1
Hinterdarm	3	4,6
Rektum	3	4,6
Ovarien	1	1,5
unbekannt	8	12,3

Tabelle 7: Primärtumorlokalisation bei 65 Karzinoidpatienten

Bezüglich einer Metastasierung bot sich ein sehr variables Bild. Am häufigsten zeigten sich Lebermetastasen (55/65). Zumeist waren sie kombiniert mit 16 anderen Metastasierungsorten (s. Tabelle 8). In sechs Fällen lagen bei andersweitiger Metastasierung keine Lebermetastasen vor.

Am zweithäufigsten waren Metastasen im Peritoneum lokalisiert (10/65), gefolgt von der Mesenterialregion (8/65). Im Dünndarm/Appendixgebiet sowie im Colon konnten keine Metastasen nachgewiesen werden.

Bei 4 von 65 untersuchten Patienten lagen keine Metastasen vor.

Metastasen	Patienten (n = 65)	%	Metastasen	Patienten (n = 65)	%
Leber	55	84,6	Milz	3	4,6
Peritoneum	10	15,4	Nieren	3	4,6
Mesenterium	8	12,3	Gehirn	2	3,1
Retroperitoneum	4	6,2	Venen Bauchraum	2	3,1
keine	4	6,2	Gallenblase	1	1,5
Lunge	4	6,2	Nebennieren	1	1,5
Aortal	4	6,2	Knochen	1	1,5
Kleines Becken	4	6,2	Rücken / Extremitäten	1	1,5
Pankreas	4	6,2	Pharynx / Tonsillen	1	1,5

Tabelle 8: Metastasierungsmuster von 65 Patienten mit Karzinoid

3.2 Standardisiertes echokardiographisches Untersuchungsprotokoll

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem SONOTRON VING MED CFM 750 durchgeführt. Die Videoaufzeichnungen ermöglichte ein handelsüblicher SVHS-Videorecorder. Sämtliche echokardiographischen demgleichen Untersuchungsprotokoll folgenden Untersuchungen wurden während der gesamten Dauer der Studie immer von demselben Untersucher durchgeführt.

Zur Erleichterung des Vergleichs der einzelnen echokardiographischen Befunde untereinander wurde ein semiquantitativer Erfassungsbogen erstellt, in dem jede Klappe einzeln bezüglich ihrer Beweglichkeit, Dicke, Form und Sklerosierung beurteilt wurde. Außerdem wurden Vorhandensein und Größe endokavitärer Plaques dokumentiert. Mit Hilfe dieser Parameter konnte jetzt, anhand vorher festgelegter Kriterien, das Ausmaß der Karzinoidherzerkrankung bestimmt werden (s. Tabelle 9, Seite 23).

Zusätzlich umfasste die nichtinvasive kardiale Diagnostik die M-Mode-Echokardiographie sowie die kontinuierliche (CW), gepulste (PW) und farbkodierte Echokardiographie. Auch die hierbei erhobenen Daten bezüglich hämodynamischer Faktoren wurden mittels des Erfassungsbogens registriert.

3.2.1 M-Mode und 2D-Echokardiographie

Mit Hilfe der M-Mode-Echokardiographie wurden die folgenden Variablen gemessen:

Es erfolgte die Aufzeichnung des linksventrikulären Diameters endsystolisch (LVESD) und enddiastolisch (LVEDD), der interventrikulären Septumdicke endsystolisch (IVSS) und enddiastolisch (IVSD), der linksventrikulären Hinterwanddicke endsystolisch (LVPWS) und enddiastolisch (LVPWD).

Weiterhin wurde die Exkursion des anterioren Mitralsegels sowie der EF-Slope der Mitralklappe aufgezeichnet. Zusätzlich konnte noch das fractional shortening, das die prozentuale Verkürzungsfraction des linken Ventrikels angibt, als grober Anhaltspunkt für die linksventrikuläre systolische Funktion aus der Formel $[(LVEDD-LVESD)/LVEDD]$ berechnet werden.

Außerdem wurde der linksatriale Diameter, die Aortenklappenseparation sowie, falls Anzeichen einer rechtsventrikulären Dilatation bestanden, auch der Durchmesser des rechten Ventrikels gemessen.

Bei der Betrachtung aller vier Herzklappen mit der zweidimensionalen Echokardiographie, ging es um die Beurteilung von:

- Dicke (normal = 0, gering verdickt = 1, deutlich verdickt = 2, erheblich verdickt = 3)
- Beweglichkeit (normal = 0, gering eingeschränkt = 1, deutlich eingeschränkt = 2, weitgehend starr = 3)
- Sklerosierung (keine = 0, geringe Sklerosierung = 1, deutliche Sklerosierung = 2).

Teilweise lässt sich die Pulmonalklappe nur schwer oder ungenügend darstellen, was einerseits mit den individuellen Schallbedingungen zusammenhängt. Andererseits kann die Klappe gelegentlich praktisch bis zur Unsichtbarkeit geschrumpft und retrahiert sein (47, 56, 61, 90). Für eine ausführliche dopplerechokardiographische Untersuchung waren die Pulmonalklappe bei 11 der 65 Patienten (16,9 %), die Trikuspidalklappe bei 4 der 65 Patienten (6,2 %) und die Mitralklappe bei je 2 der 65 Patienten (3,1 %) nicht ausreichend darstellbar.

Von Interesse war außerdem das Vorhandensein endokavitärer Plaques mit Angabe von Lokalisation und Größe:

- kein Plaque = 0
- **gering:** ein dünner Plaque mit Diameter < 4 mm = 1
- **mittel:** mehrere dünne Plaques, oder einer > 4 mm = 2
- **stark:** mehrere über 4 mm dicke Plaques = 3.

Diese Einzelparameter bilden zusammen mit den in der Dopplerechokardiographie erhobenen Befunden die Grundlage für die in Tabelle 9 dargestellte Schweregradeinteilung der Karzinoidherzerkrankung.

Echomorphologische Beschreibung	Zusammenfassung	Grad
Klappen echomorphologisch komplett unauffällig	keinerlei endokardfibrotischer Befall nachweisbar, minimaler Befall nicht definitiv auszuschließen	0
Klappe minimal verdickt, inhomogen, vermehrt echogen, nicht kalzifiziert, normal beweglich	minimale Endokardfibrose wie bei minimaler Karzinoidherzerkrankung ohne jegliche hämodynamische Bedeutung	1
Klappe deutlich und inhomogen verdickt, nicht kalzifiziert, normal beweglich	Eindeutige aber leicht karzinoidtypische Endokardfibrose mit minimaler hämodynamischer Relevanz (Insuffizienz und/oder Stenose)	2
Klappe deutlich und inhomogen verdickt, nicht kalzifiziert, gering minderbeweglich	Eindeutige und mittelschwere karzinoidtypische Endokardfibrose mit geringer bis mäßiger hämodynamischer Bedeutung (Insuffizienz und/oder Stenose)	3

Klappe deutlich und inhomogen verdickt, geschrumpft und verkürzt sowie evtl. verplumpt, deutlich minderbeweglich	Schwerer endokardfibrotischer Klappenbefall mit hämodynamisch relevanter Funktionsbeeinträchtigung (Insuffizienz und/oder Stenose)	4
Klappe verdickt, homogen und stark vermehrt echogen, evtl. gering kalzifiziert, normal beweglich	geringe und unspezifische, am ehesten postentzündlich-degenerativ bedingte Klappenveränderungen ohne oder mit nur minimaler hämodynamischer Relevanz	5
Klappe erheblich verdickt, erheblich kalzifiziert und minderbeweglich	Deutliche unspezifische, am ehesten postentzündlich-degenerativ bedingte Klappenveränderungen mit unterschiedlicher hämodynamischer Relevanz	6

Tabelle 9: Echokardiographische Schweregradeinteilung des Klappenbefalls bei der Karzinoidherzerkrankung und Kriterien zur Abgrenzung von anderen nicht karzinoidtypischen Veränderungen

3.2.2 Schwarz-/Weiß- und Farbdopplerechokardiographie

Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie wurde die Hämodynamik jedes Patienten an allen 4 Herzklappen beurteilt. Die Klappeninsuffizienzen wurden in die folgenden Schweregrade eingeteilt:

- keine Regurgitation = 0
- minimale, hämodynamisch nicht wirksame Regurgitation = 1
- geringe Klappeninsuffizienz = 2
- hämodynamisch relevante Klappeninsuffizienz = 3.

Wenn mindestens eine geringe Klappeninsuffizienz (2) bestand, wurde, soweit möglich, an den Segelklappen der Diameter der Vena contracta bestimmt (29), d. h. der Durchmesser, der bei geschlossener Klappe noch vorhandenen Öffnungsfläche, welche die Regurgitation ermöglicht. Desgleichen erfolgte in diesen Fällen mit dem Schwarz-Weiß-Doppler eine Bestimmung des Geschwindigkeitzeitintegrals des Flussprofils der jeweiligen Regurgitation sowie des Regurgitationsvolumens und -gradientens. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz stellt sich im continuous-wave (CW)-Dopplerbild durch einen frühen maximalen Druckgipfel und einen rapiden Abfall als Ausdruck des schnellen Druckausgleiches zwischen Ventrikel und Vorhof dar. Auf Grund des typischen Bildes, das die Form eines langen schmalen Dolches imitiert, bezeichnet man es auch als „dagger-shaped spectral profile“ (45, 90).

Bei dem Vorhandensein einer Stenose wurde der maximale und mittlere Druckgradient an der betroffenen Klappe und deren Öffnungsfläche bestimmt. Bei gleichzeitigem Bestehen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer Pulmonalklappenstenose ist das Herzminutenvolumen in der Regel reduziert, so dass der Fluss über die stenotische Pulmonalklappe vermindert ist. Hieraus resultiert ein geringerer Druckgradient an der stenotischen Pulmonalklappe als dies bei nicht insuffizienter Trikuspidalklappe der Fall gewesen wäre. In diesen Fällen, bei denen das Herzzeitvolumen vermindert ist, kann somit der Schweregrad der Pulmonalklappenstenose nicht ausschließlich durch die Bestimmung des transvalvulären Gradienten ermittelt werden (14). Es ist in diesen Fällen notwendig, die Pulmonalklappenöffnungsfläche z. B. mit Hilfe der bekannten Kontinuitätsgleichung (53) aus Querschnitt (v) und Geschwindigkeit (A) zu kalkulieren:

$$v_1 \times A_1 \text{ (vor dem Strömungshindernis)} = v_2 \times A_2 \text{ (im Bereich des Hindernisses).}$$

Bei einer diastolischen Dysfunktion findet man eine verminderte E-Welle und erhöhte A-Welle, als Korrelat der verminderten passiven- und der dadurch verstärkten aktiven Ventrikelfüllung während der Vorhofkontraktion. Normalerweise findet 70-80 % der Ventrikelfüllung durch den Ventilebenenmechanismus statt, bei dem die Ebene der Ventrikelfüllung sich durch die Kammerkontraktion herzsitzenwärts bewegt und damit eine Erweiterung und Füllung der Vorhöfe bewirkt. In der frühdiastolischen Phase erfolgt dann durch die Kammerrelaxation die Rückverlagerung der Ventilebene und damit die passive Ventrikelfüllung. Deren Korrelat im transmitralen Doppler ist die sog. E-Welle. Anschließend folgt durch die aktive Vorhofkontraktion die restliche Ventrikelfüllung. Ihr Korrelat im transmitralen Doppler ist die sog. A-Welle (Atrium-Welle) (79, 108).

Als zweiter Hinweis auf eine gestörte diastolische Funktion gilt eine verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), also die Zeit zwischen dem linksventrikulären Ausflusstraktsignal und dem Artefakt der Mitralklappen-Öffnung im CW-Doppler. Häufig geht mit einer Relaxationsstörung des Ventrikels auch eine Compliancestörung einher, bei der die passiven elastischen Eigenschaften der Ventrikelfüllung herabgesetzt sind und so die kardiale Füllung erschwert wird. Relaxations- und Compliancestörung können isoliert voneinander existieren, zumeist besteht eine Kombination aus beiden.

Die Beurteilung des E/A-Verhältnisses der maximalen Flussgeschwindigkeiten allein kann letztlich keine absolut verlässlichen Ergebnisse bezüglich der diastolischen Funktion bringen. So kann ein pseudonormales E/A-Verhältnis dazu führen, dass eine diastolische Dysfunktion übersehen wird. In dieser Arbeit wurde zusätzlich das E/A-Verhältnis der Geschwindigkeits-Zeit-Integrale verwendet, das mit demselben Problem behaftet ist. Als dritte Variable wurde die isovolumetrische Relaxationszeit gemessen. Eine weitere

diastolische Funktionsanalyse war im Hinblick darauf, dass einerseits die Patienten nicht zusätzlich belastet werden sollten und andererseits technisch-apparative Voraussetzungen fehlten, nicht durchführbar.

Ausschlaggebend für die Auswertung der diastolischen Funktion bei Patienten die mehrfach untersucht wurden, war jeweils die letzte durchgeführte Echokardiographie.

3.2.3 Diagnostik offener Foramina ovalia mittels Kontrastechokardiographie

Die Untersuchung des Patienten im Hinblick auf ein persistierendes Foramen ovale mit intermittierendem Rechts-Links-Shunt wurde mittels Kontrastmittelechokardiographie vorgenommen (10 ml Echovist 300® der Firma Schering im Bolus i. V. in eine periphere Vene). Das Valsalva Manöver erfolgte nach intravenöser KM-Injektion und homogener Anfärbung des rechten Vorhofes. Im Anschluss zeigte sich dann, als Beweis für ein offenes Foramen ovale ein Kontrastmittelübertritt vom rechten in den linken Vorhof (26).

3.3 Klinischer Schweregrad der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde in Anlehnung an die von der New York Heart Association eingeführte NYHA-Klassifikation beurteilt. Ergänzt wurde diese Klassifikation um das Stadium 0 für herzgesunde Patienten ohne Einschränkung der normalen körperlichen Belastbarkeit. Als herzgesund wurden alle Patienten klassifiziert, die in der Echokardiographie maximal eine Karzinoidherzerkrankung ersten Grades hatten. Ausschlaggebend war jeweils der letzte erhobene Befund.

Insgesamt ergab sich ein medianes Stadium der Herzinsuffizienz von 1. Stadium 3 hatten 5 Patienten und Stadium 4 hatte 1 Patient.

Stadium der Herzinsuffizienz	0	1	2	3	4
Patienten (n=65)	29	20	10	5	1

Tabelle 10: Stadium der Herzinsuffizienz aller 65 Patienten mit Karzinoid

3.4 Messung der Serotoninspiegel im Serum und der 5-HIES-Ausscheidung im 24 h-Urin

Die Bestimmung der Serotoninspiegel im Serum und der 5-HIES-Ausscheidung im 24 h-Urin war nicht Bestandteil dieser Arbeit, sondern erfolgte routinemäßig im Rahmen der Diagnostik zum individuellen Krankheitsverlauf bei stationärem Aufenthalt der Patienten. Diese schon vorhandenen Werte wurden für die Auswertung herangezogen.

Die Messung erfolgte sowohl für Serotonin als auch 5-HIES nach der Methode von Wahlund et al. (118) und Taquari et al. (111) mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC).

Bei 64 Patienten wurde der 5-HIES-Wert im 24 h-Sammelurin bestimmt (Mittelwert 305 µmol/24 h) und bei 57 Patienten der Serotoninspiegel im Serum (Mittelwert 699 ng/ml). Die Normalwerte für 5-HIES liegen zwischen 10,5 und 47 µmol/24 h und für Serotonin unter 200 ng/ml.

3.5 Dokumentation und Statistik

Die Daten wurden auf einem standardisierten Dokumentationsbogen erfasst. Anschließend wurden sie in das handelsübliche Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97[®] der Firma Microsoft[®] übernommen.

Die Erstellung der Dissertation geschah mit dem Textverarbeitungsprogramm Word 2000[®] von der Firma Microsoft[®] auf einem handelsüblichen Personalcomputer.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SAS 8[®]. Auf Grund der zumeist nicht gegebenen Normalverteilung wurde grundsätzlich der Median und im Falle der Korrelation zusätzlich der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. An wenigen Stellen wurde zum Vergleich von Medianen der U-Test nach Mann-Whitney verwendet, um eine Vorstellung von der Größenordnung der Unterschiede zu geben. Als signifikant wurden Werte $p < 0,05$ angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Auskultation

Bei dem Vergleich des Grades der Karzinoidherzerkrankung mit den auskultatorischen Befunden ergab sich folgendes Bild (s. Tabelle 11):

7 von 8 Patienten (87,5 %) mit einer Karzinoidherzerkrankung 4. Grades wiesen einen pathologischen Auskultationsbefund auf. Ebenso wiesen 5 von 7 Patienten (71,4 %) mit einem Befund 3. Grades, 2 von 13 Patienten (15,4 %) mit einem Befund 2. Grades, 11 von 29 Patienten (37,9 %) mit einem Befund 1. Grades und 2 von 8 Patienten (25 %) ohne Karzinoidherzerkrankung auffällige Auskultationsbefunde auf.

Grad der Karzinoidherzerkrankung aller Patienten		Anzahl der Patienten mit auffälligem Auskultationsbefund	
	n=65	n=27	%
Keine Karzinoidherzerkrankung	8	2	25,0
Grad 1	29	11	37,9
Grad 2	13	2	15,4
Grad 3	7	5	71,4
Grad 4	8	7	87,5

Tabelle 11: Vorkommen von pathologischen Auskultationsbefunden in Abhängigkeit vom Grad der Karzinoidherzerkrankung

4.2 Ausmaß der Herzinsuffizienz

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde anhand der von der New York Heart Association eingeführte Klassifikation beurteilt. Ergänzt wurde diese Klassifikation um das Stadium 0 für herzgesunde Patienten ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit.

Das Ausmaß der festgestellten Karzinoidherzerkrankung wurde mit dem korrespondierenden Stadium der Herzinsuffizienz verglichen (s. Tabelle 12).

Stadium der Herzinsuffizienz	Grad der Karzinoidherzerkrankung				
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
STADIUM 0 (n=29)	7	22	0	0	0
STADIUM 1 (n=20)	0	0	13	5	2
STADIUM 2 (n=10)	0	6	0	2	2
STADIUM 3 (n=5)	1	1	0	0	3
STADIUM 4 (n=1)	0	0	0	0	1

n=65	8	29	13	7	8
mittleres Stadium ± SD	0,4 ± 1,1	0,5 ± 0,9	1,0 ± 0	1,3 ± 0,5	2,4 ± 1,1

Tabelle 12: Zusammenhang von Karzinoidherzerkrankung und Stadium der Herzinsuffizienz

Dabei konnte für eine Karzinoidherzerkrankung Grad 1 ein mittleres Stadium von 0,5 gefunden werden. Patienten mit einer Herzbeteiligung zweiten Grades hatten ein mittleres Stadium von 1, Patienten mit einer Beteiligung dritten Grades von 1,3 und Patienten, bei denen die maximale Ausprägung der Karzinoidherzerkrankung, Grad 4, beobachtet werden konnte, hatten ein mittleres Stadium von 2,4. Von den 8 Patienten mit einer Karzinoidherzerkrankung Grad 4 hatten 3 Patienten eine Herzinsuffizienz Stadium 3 und 1 Patient Stadium 4.

4.3 Auftreten eines Karzinoidsyndroms

34 von 65 Patienten (53,5 %) hatten ein Karzinoidsyndrom. Diese unterschieden sich von den übrigen Patienten hauptsächlich durch signifikant höhere 5-HIES-Werte ($p < 0,05$) und Serotoninspiegel ($P < 0,01$). Die 5-HIES-Werte lagen bei ihnen im Mittel bei 500,2 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (Standardfehler SEM: 93,5) und die Serotoninwerte bei 923,4 ng/ml (SEM: 89,9). Demgegenüber wiesen Patienten ohne Karzinoidsyndrom 5-HIES-Werte von 291,1 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (SEM: 54,4) und Serotoninwerte von 546,7 ng/ml (SEM: 52,2) auf. Der mittlere Grad der Karzinoidherzerkrankung lag bei Patienten mit Karzinoidsyndrom bei 1,8 ($\pm 1,2$) gegenüber 1,5 ($\pm 1,2$) bei Patienten ohne Syndrom.

4.4 Echomorphologische Veränderungen bei Abschluss dieser Arbeit

Für die Querschnittsanalyse endokardfibrotischer Läsionen wurden die Ergebnisse der individuell jeweils zuletzt durchgeführten Echokardiographie herangezogen.

4.4.1 Herzhöhlen und Wanddicken sowie weitere relevante M-Mode-Daten

Bei den M-Mode-Ergebnissen aller 64 Patienten (s. Tabelle 13) lag der Diameter des rechten Ventrikels mit 30,2 mm knapp oberhalb des Normbereichs. Der enddiastolische Durchmesser des linken Vorhofs lag mit 37,5 mm im oberen Normbereich, wie auch die Dicke der linksventrikulären Hinterwand mit 11,1 mm. Die Aortenklappenöffnungsamplitude war mit 20,2 mm deutlich reduziert. Die übrigen M-Mode-Parameter, inklusive linksventrikulärer Verkürzungsfraction, interventrikulärer

Septumdicke und Mitralklappenbewegungen stellten sich im Gesamtdurchschnitt aller Patienten als unauffällig dar.

	Mittelwert \pm SD	Median	n
LA [mm]	37,5 \pm 5,7	36,8	64
RVDD [mm]	30,2 \pm 8,1	27,6	64
RVDS [mm]	25,7 \pm 8,9	25,6	64
IVSD [mm]	10,6 \pm 1,6	10,4	64
IVSS [mm]	13,0 \pm 2	13,0	64
LVPWD [mm]	11,1 \pm 1,9	11,2	64
LVPWS [mm]	15,8 \pm 2,5	16,0	64
LVEDD [mm]	47,0 \pm 6,3	46,5	64
LVESD [mm]	30,0 \pm 6,2	30,4	64
LVFS [%]	36,2 \pm 9	36,6	64
MVEX [mm]	18,5 \pm 3,5	18,3	64
MVEF [mm/sec]	96,9 \pm 37,2	94,1	64
AVS [mm]	20,2 \pm 2,3	20,2	64
komplett unauffällig			17
keine Daten			1

Tabelle 13: M-Mode Ergebnisse von 65 Patienten mit Karzinoid

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit pathologischen M-Mode-Werten (s. Tabelle 14) zeigten 11 von 64 Patienten (15,6 %) einen vergrößerten rechten Ventrikel mit einem mittleren enddiastolischen Diameter von 32,5 mm und 20 von 64 Patienten (31,3 %) einen vergrößerten linken Vorhof mit einem mittleren Diameter von 44,3 mm. Der enddiastolische Diameter des linken Ventrikels war bei 2 Patienten (3,1 %) vergrößert (61 mm und 70 mm) und bei 2 Patienten verkleinert (38 mm und 35 mm). Die linksventrikuläre Hinterwand stellte sich enddiastolisch bei 15 von 64 Patienten (23,4 %) mit durchschnittlich 13,5 mm als gering verdickt dar. Der enddiastolische Durchmesser des interventrikulären Septums war bei 12 von 64 Patienten (18,8 %) mit durchschnittlich 13,2 mm leicht verdickt. Die frühdiastolische Öffnungsamplitude des vorderen Mitralsegels (MVEX) war bei 22 von 64 Patienten (24,4 %) auf durchschnittlich 15,1 mm reduziert. Die mesodiastolische Rückschlagbewegung (EF- Slope) des vorderen Mitralsegels lag bei 15 von 64 Patienten (23,4 %) mit einem mittleren Wert von 52 mm/Sek. deutlich unter dem Normalwert. Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction (fractional shortening / FS) war bei 4 von 64 Patienten (6,3 %) auf durchschnittlich 15,7 % verkürzt sowie bei 6 von 64 Patienten (9,4 %) auf 51,3 % verlängert (leichte linksventrikuläre Funktionsstörung: 20-24 %, schwere linksventrikuläre

Funktionsstörung: < 20 %). Bei 17 von 64 Patienten (26,6%) stellten sich alle untersuchten Strukturen im M-Mode-Verfahren als komplett unauffällig dar.

	Patienten mit pathologischen M-Mode-Ergebnissen		
	Mittelwert \pm SD	n	%
LA-Dilatation [> 40 mm]	44,3 mm \pm 2,8	20	31,3
RV-Dilatation [> 24 mm]	32,5 mm \pm 7,4	11	15,6
IVSD [> 12 mm]	13,2 mm \pm 0,8	12	18,8
LVPWd [> 12 mm]	13,5 \pm 1,4 mm	15	23,4
FS [< 25 %]	15,7 % \pm 6,5	4	6,3
FS [> 45 %]	51,5 % \pm 3,4	6	9,4
MVEX [< 17 mm]	15,1 mm \pm 1,4	22	34,4
MVEX [> 25 mm]	27,0 mm \pm 1,4	2	3,1
MVEF [< 70 mm/sec]	52,8 mm/sec \pm 13,6	15	23,4

Tabelle 14: Ergebnisse bei 47 Patienten mit pathologischen M-Mode-Werten

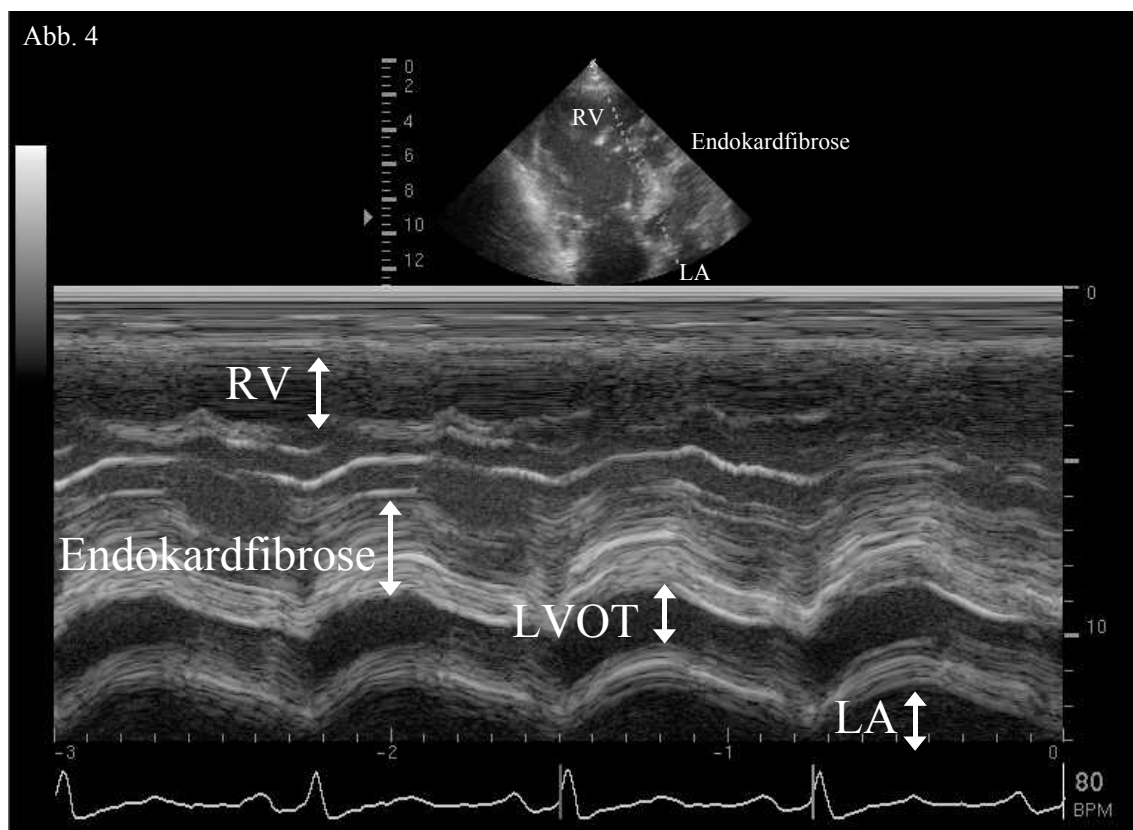


Abbildung 4: M-Mode-Bild eines Patienten mit Karzinoidherzerkrankung. Abgebildet sind rechter Ventrikel (RV), linker Vorhof (LA) und linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT). Echoreich imponiert die ausgeprägte Endokardfibrose im Bereich des rechten Ventrikels.

4.4.2 Valvuläre Läsionen

Insgesamt konnten bei 57 von 65 Patienten (87,6 %) endokardfibrotische Veränderungen registriert werden, wobei 15 dieser 65 Patienten (23,1 %) eine mittelschwere oder schwere und 13 von 65 Patienten (20 %) eine leichte Karzinoidherzerkrankung hatten (s. Tabelle 15).

Bei 29 von 65 Patienten (44,6 %) lagen mit Befunden ersten Grades grenzwertige Befunde vor und bei 8 von 65 Patienten (12,3 %) erschien eine Karzinoidherzerkrankung auf Grund der echomorphologischen Ergebnisse unwahrscheinlich - Grad 0.

GRAD der Karzinoidherzerkrankung	Patienten (n = 65)	%
Keine Endokardfibrose - GRAD 0	8	12,3
Minimale Endokardfibrose - GRAD 1	29	44,6
Leichte Endokardfibrose - GRAD 2	13	20,0
Mittelschwere Endokardfibrose - GRAD 3	7	10,8
Schwere Endokardfibrose - GRAD 4	8	12,3

Tabelle 15: Häufigkeit der jeweils ausgeprägtesten Klappenveränderungen

Die Analyse des Befallsmusters der jeweils einzelnen Herzklappen ergab folgende Ergebnisse (s. Tabelle 16):

An der Trikuspidalklappe wiesen 15 von 65 Patienten (23 %) Befunde zweiten bis vierten Grades auf. 7 dieser 15 Patienten (47 %) hatten Befunde vierten Grades mit retrahierten, verkürzten, verplumpten und praktisch starren Segelklappen. Keinen Anhalt für eine Karzinoidherzerkrankung zeigten 25 von 65 Patienten (38 %) an der Trikuspidalklappe.

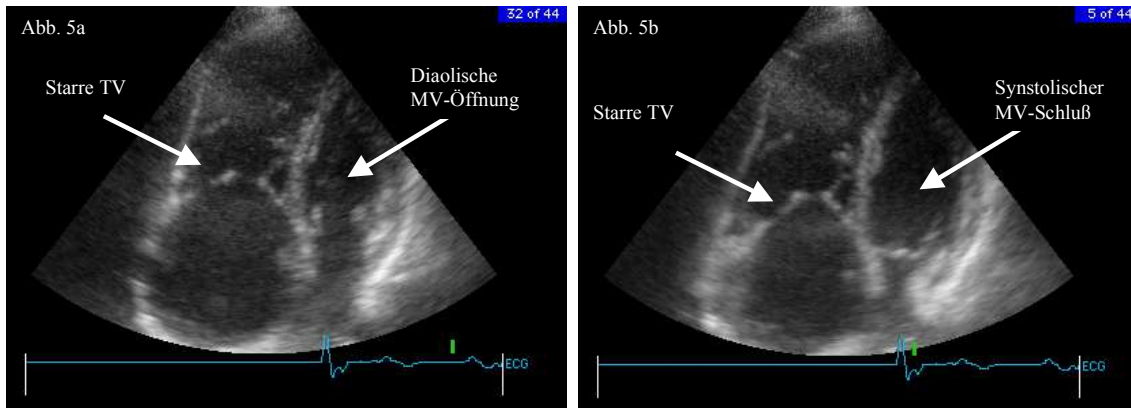


Abbildung 5: In der apikalen Vierkammerebene ist die Trikuspidalklappe (TV) im Bild links und die Mitralklappe (MV) rechts zu erkennen. Man sieht den starken endokardfibrotischen Befall der Trikuspidalklappe mit fast kompletter Starre der dargestellten Segel. Während sich die Mitralklappe normal diastolisch öffnet und systolisch schließt, verharrt die Trikuspidalklappe sowohl diastolisch (Abb. 5a) als auch systolisch (Abb. 5b) in halbgeöffneter Position. Die Klappensegel sind verdickt und verplumpt im Sinne einer Karzinoidherzerkrankung Grad 4.

Die Pulmonalklappe wies bei 5 von 56 Patienten (9 %) Befunde zweiten bis vierten Grades auf. Diese waren bei 3 von 5 Patienten (60 %) Manifestationen vierten Grades. 36 von 56 Patienten (64 %) hatten keinen Anhalt für eine Karzinoidherzerkrankung an der Pulmonalklappe. Bei 9 Patienten konnte die Pulmonalklappe im transthorakalen Herzultraschall nicht ausreichend dargestellt werden.

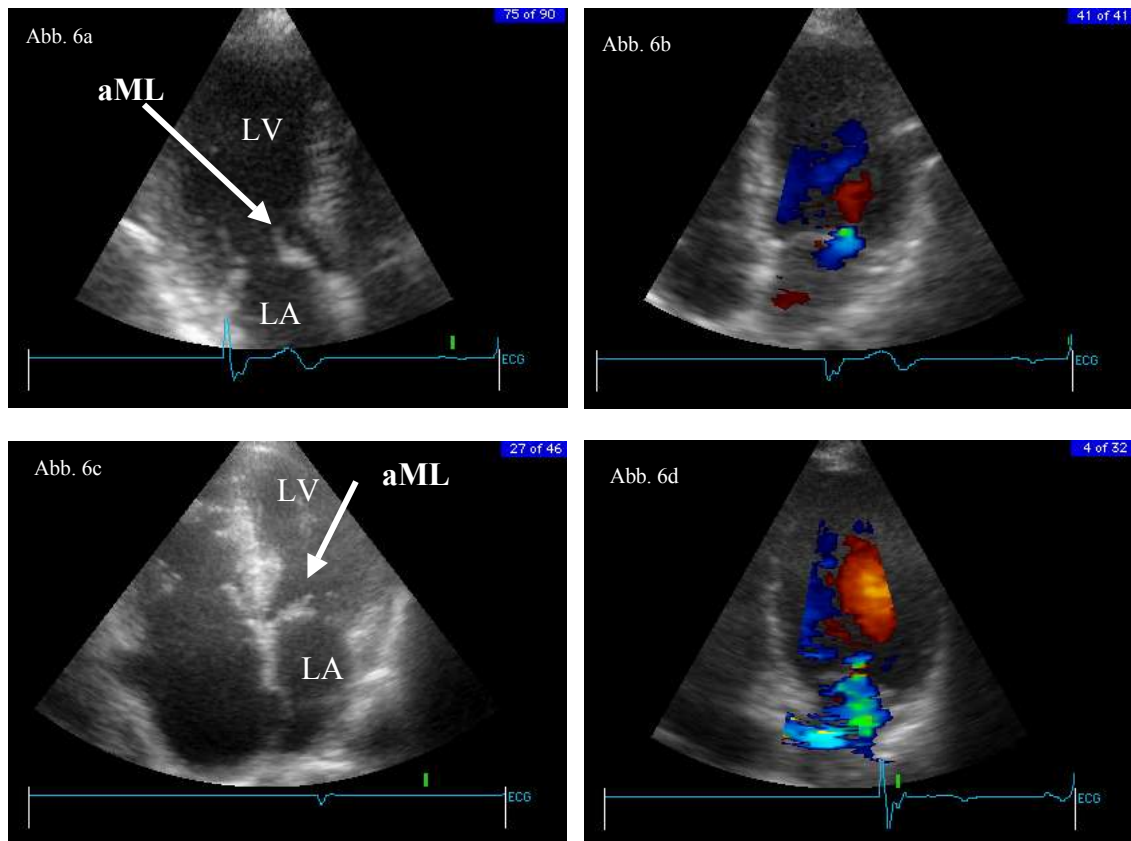
An der Mitralklappe wurde bei 23 von 65 Patienten (35,4 %) eine Karzinoidherzerkrankung zweiten bis vierten Grades festgestellt, Manifestationen vierten Grades bei 1 Patienten (1,5 %).

Abbildung 6a): Transthorakale Darstellung des linken Vorhofs (LA) und linken Ventrikels (LV) im apikalen 2-Kammerblick. Es zeigt sich der Befund einer leicht endokardfibrotisch veränderten Mitralklappe, vor allem mit einer Verdickung des vorderen Mitralsegels (aML) auf ca. 3mm, im Sinne einer Karzinoidherzerkrankung Grad 2.

Abb. 6b): Farbdopplerbild einer minimalen hämodynamisch nicht wirksamen Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 in der apikalen Vierkammerebene. Die Rückflußfläche reicht weniger als 25 % in den linken Vorhof (LA) hinein.

Abb. 6c): Das transthorakal aufgenommene Bild zeigt die beiden AV-Klappen (Mitralklappe im Bild rechts und Trikuspidalklappe links) in der apikalen Vierkammerebene während der Diastole. Auf der rechten Bildseite erkennt man u. a. oben den linken Ventrikel (LV) und unten den linken Vorhof (LA). Dazwischen ist die mittelgradig endokardfibrotisch veränderte Mitralklappe zu erkennen. Insbesondere das vordere Mitralsegel (aML) ist mit 7 mm deutlich verdickt, im Sinne einer Karzinoidherzerkrankung Grad 3.

Abb. 6d): Farbdopplerbild einer geringen Mitralklappeninsuffizienz Grad 2. Die Rückflussfläche reicht ca. 25 – 45 % in den linken Vorhof (LA) hinein.



Die Aortenklappe zeigte nur bei 2 von 65 Patienten (3 %) Anzeichen einer Karzinoidherzerkrankung Grad 2 bis 4, wobei in beiden Fällen Befunde zweiten Grades vorlagen. Dagegen konnte bei 38 von 65 Patienten (58 %) keinerlei Hinweis auf eine Karzinoidherzerkrankung gefunden werden.

Degenerative bzw. postentzündliche Klappenveränderungen fanden sich bei 4 von 65 Patienten (6 %) an der Aortenklappe. Sie unterscheiden sich echomorphologisch eindeutig von endokardfibrotischen Läsionen der Karzinoidherzerkrankung.

Grad der Karzinoidherzerkrankung	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 6	keine Daten
Trikuspidalklappe	25	25	4	4	7	0	0	0
Pulmonalklappe	36	15	0	2	3	0	0	9
Mitralklappe (gesamt)	18	24	13	9	1	0	0	0
Mitralklappe (ant.)	20	24	18	3	0	0	0	0
Mitralklappe (post.)	35	11	10	8	1	0	0	0
Aortenklappe	37	22	2	0	0	4	0	0

Tabelle 16: Häufigkeit und Schweregrad des Klappenbefalls nach Herzklappen getrennt

4.4.2.1 Häodynamik: Klappeninsuffizienzen

Die dopplerechokardiographische Untersuchung der Klappen ergab sehr unterschiedliche Befunde: von intakten Klappen ohne jegliche Regurgitation - Grad 0 - bis hin zur schweren und häodynamisch bedeutsamen Klappeninsuffizienz - Grad 3 - (s. Tabelle 17).

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz konnte bei 45 von 61 Patienten (73,8 %) beobachtet werden, davon hatten 15 Patienten (24,6 %) eine Klappeninsuffizienz dritten Grades. Der mittlere Regurgitationsgradient an der Trikuspidalklappe lag bei 28 mm Hg. Unterteilt in die einzelnen Regurgitationsschweregrade lag der Durchschnittsgradient bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz ersten Grades bei $25,4 \pm 9,5$ mm Hg, bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz zweiten Grades bei $27,7 \pm 5,2$ mm Hg und bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz dritten Grades bei $32,0 \pm 15,1$ mm Hg. Zusätzlich wurde bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz dritten Grades ein mittlerer Diameter der Vena contracta von $1,4 \pm 0,5$ cm gemessen.

An der Pulmonalklappe fand sich bei 39 von 54 Patienten (55,6 %) eine Klappeninsuffizienz, davon hatten 9 Patienten (16,7 %) eine Pulmonalklappeninsuffizienz dritten Grades. Die Mitralklappe wies bei 26 von 63 Patienten (41,3 %) Insuffizienzen auf, wovon 2 Patienten (3,2 %) eine Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades hatten. Die Aortenklappe wies bei 19 von 63 Patienten (30,2 %) geringe Insuffizienzen auf.

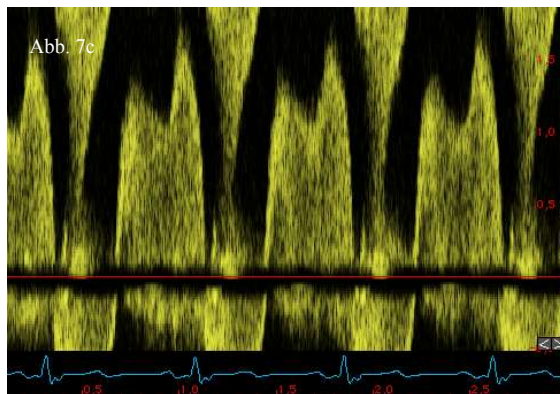
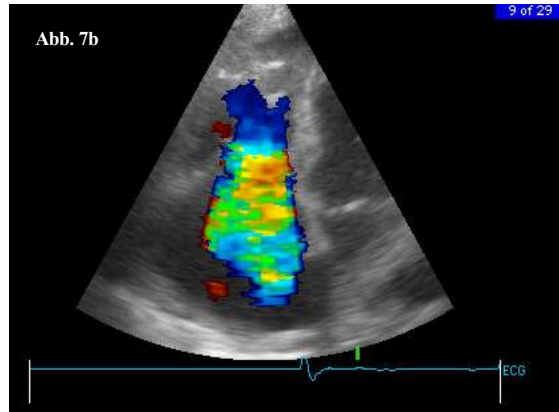
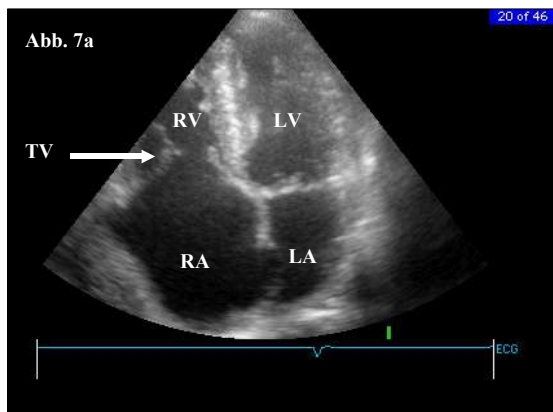
Ausmaß der Regurgitation (n=65)	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	keine Daten
Trikuspidalklappe	16	28	2	15	4
Pulmonalklappe	24	17	2	9	11
Mitralklappe	37	19	5	2	2
Aortenklappe	44	19	0	0	2

Tabelle 17: Häufigkeit und Ausmaß der Regurgitation an den jeweiligen Herzklappen

Abbildung 7a): Transthorakale Darstellung von rechtem Ventrikel (RV) und Vorhof (RA) sowie linkem Ventrikel (LV) und Vorhof (LA) in der apikalen Vierkammerebene. Die Trikuspidalklappe (TV) ist im Sinne einer Karzinoidherzerkrankung Grad 4 verdickt, geschrumpft, verplumpt auch in der Systole starr geöffnet (s. Pfeil). Der rechte Vorhof (RA) ist deutlich dilatiert.

Abb 7b): Darstellung des farbcodierten Dopplerspektrums des trikuspidalen Einstroms in der apikalen Vierkammerebene. Deutlich sind die poststenotischen Turbulenzen auszumachen.

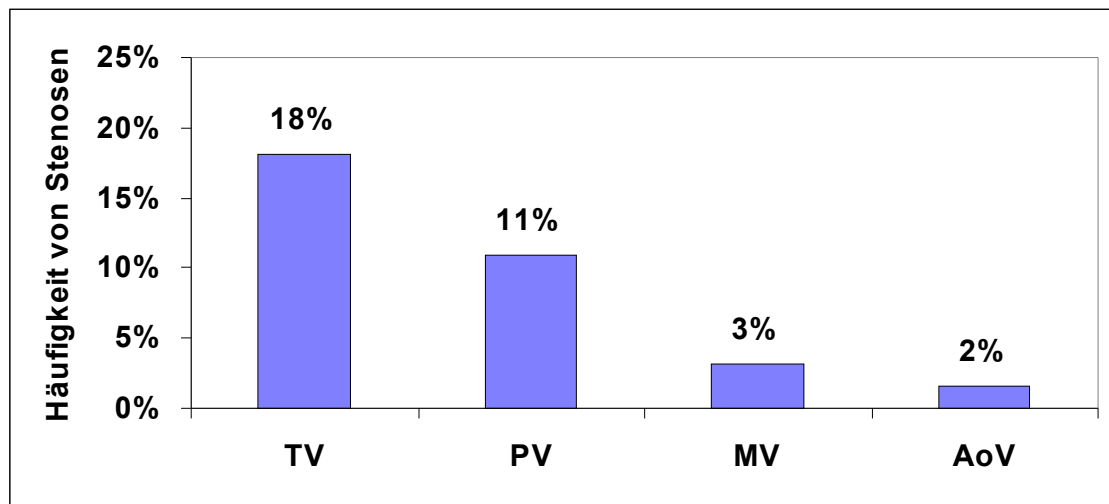
Abb 7c): Im Spektraldoppler des gleichen Patienten misst man an der stenotisch veränderten Trikuspidalklappe einen max. Gradienten von 12 mm Hg und einen mittleren Gradienten von 5 mm Hg. Die mittels Druckabfallhalbwertszeit errechnete Trikuspidalklappenöffnungsfläche beträgt $0,9 \text{ cm}^2$.



4.4.2.2 Hämodynamik: Klappenstenosen

Die Trikuspidalklappe zeigte bei 11 der 61 diesbezüglich untersuchten Patienten (18%) eine Stenose (s. Abbildung 8) mit einer mittleren Klappenöffnungsfläche von $1,82 \text{ cm}^2$ (Variationsbreite: $1,13 \text{ cm}^2$ bis $2,9 \text{ cm}^2$). 10 dieser 11 Patienten hatten eine Klappenöffnungsfläche $> 1,3 \text{ cm}^2$. Der mittlere Druckgradient an diesen stenosierten Trikuspidalklappen lag durchschnittlich bei $3,9 \pm 2,8 \text{ mm Hg}$ (Variationsbreite: $0,6$ - $9,0 \text{ mm Hg}$) und der maximale Druckgradient bei $7,7 \pm 3,8 \text{ mm Hg}$ (Variationsbreite: $2,7$ - $14,0 \text{ mm Hg}$). An der Mitralklappe fand sich bei 2 von 63 Patienten (3,2%) eine Stenose mit einer mittleren Klappenöffnungsfläche von $1,99 \text{ cm}^2$ (Variationsbreite: $1,98 \text{ cm}^2$ bis 2 cm^2), einem durchschnittlichen mittleren Stenosegradienten von $2,6 \text{ mm Hg}$ (Variationsbreite: $0,54 \text{ mm Hg}$ bis $2,6 \text{ mm Hg}$) und einem durchschnittlichen maximalen Stenosegradienten von $4,41 \text{ mm Hg}$ (Variationsbreite: $1,82 \text{ mm Hg}$ bis $7,0 \text{ mm Hg}$).

Abbildung 8: Häufigkeit von Stenosen an Trikuspidalklappe (TV), Pulmonalklappe (PV), Mitralklappe (MV) und Aortenklappe (AoV)



Auch bei den Taschenklappen waren rechtskardial häufiger Stenosen festzustellen als linkskardial. So wiesen bei 7 von 54 Patienten (11,0%) die Pulmonalklappen eine Stenose auf, mit einem durchschnittlichen mittleren Druckgradienten an der Stenose von $11,5 \pm 5,9$ mm Hg (Variationsbreite: 4-20 mm Hg) und einem durchschnittlichen maximalen Druckgradienten von $21,3 \pm 9,9$ mm Hg (Variationsbreite: 8,8-35,4 mm Hg). Nur 1 von 63 Patienten (1,6 %) hatte eine Aortenklappenstenose. Hier betrug der mittlere Druckgradient 12,4 mm Hg und der maximale Druckgradient 21,3 mm Hg.

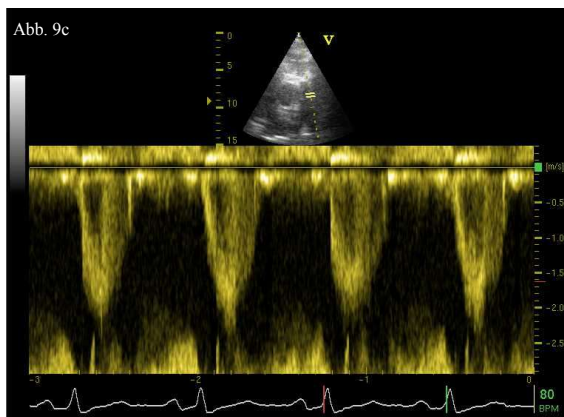
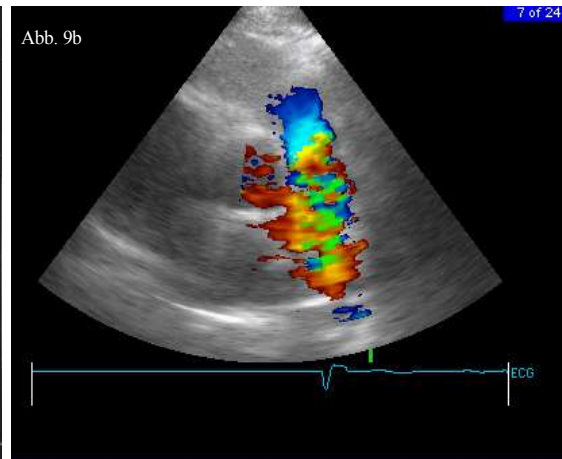


Abbildung 9a: Transthorakale Darstellung des rechtsventrikulären Ausflußtrakts (RVOT), des Truncus pulmonalis (PA) mit der endokardfibrotisch veränderten Pulmonalklappe dazwischen. Links daneben die Aorta ascendens im Querschnitt (Ao). Das Bild zeigt deutlich die endokardfibrotisch bedingte erhebliche Verdickung der Pulmonalklappentaschen, die selbst hier während der Systole weit in das Lumen der Wurzel des Truncus pulmonalis hineinragen und hämodynamisch eine Flußbehinderung im Sinne einer Pulmonalklappenstenose mit einem Druckgradienten von 50 mmHg darstellen.

Abb. 9b): Die Abbildung zeigt den Befund einer ausgeprägten Pulmonalstenose im farbcodierten zweidimensionalen Echokardiogramm. Deutlich sind die ausgeprägten Turbulenzen zu sehen. Anhand des Farbumschlages erkennt man hier die poststenotische Strömungsbeschleunigung.

Abb. 9c): Abbildung einer hämodynamisch bedeutsamen Pulmonalstenose im Spektraldoppler. Bei Anschallung in der linksparasternalen Querachsebene findet sich eine vom Schallwandler weg gerichtete und daher in der Darstellung nach unten aufgezeichnete Flußbeschleunigung auf 2,5 m/sec. entsprechend einem maximalen instantanen Gradienten an der Pulmonalklappe von 25 mm Hg. Bei diesem Patienten bestand gleichzeitig ein Befall der Trikuspidalklappe mit hochgradiger Insuffizienz und ebenfalls hochgradiger Stenose. Dadurch fällt der Stenosegradient an der Pulmonalklappe geringer aus, trotz schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung des Patienten.

4.4.3 Endokavitäre Läsionen

Ein Befall des parietalen Endokards einzelner oder mehrerer Herzhöhlen in Form endokardfibrotischer Plaques war bei 18 von 65 Patienten (27,7 %) zu verzeichnen. Davon wies 1 Patient Läsionen am endokavitären Endokard von drei Herzhöhlen, 4 Patienten von zwei Herzhöhlen und 13 Patienten von einer Herzhöhle, auf. Die Ausprägung des Befalls reichte von gering mit 1 Plaque < 4mm (7 Patienten), über intermediär mit mehreren Plaques < 4mm oder 1 Plaque > 4mm (13 Patienten), bis zu stark mit mehreren Plaques > 4mm (4 Patienten).

Betrachtet man die Häufigkeit des Befalls der einzelnen Herzhöhlen, so ist überwiegend der rechte Ventrikel (15 von 65 Patienten = 23,4 %) befallen, gefolgt vom linken Ventrikel bei 5 von 65 Patienten (7,7 %). Auch das Ausmaß der Plaquebildung war in den Ventrikeln am ausgeprägtesten.

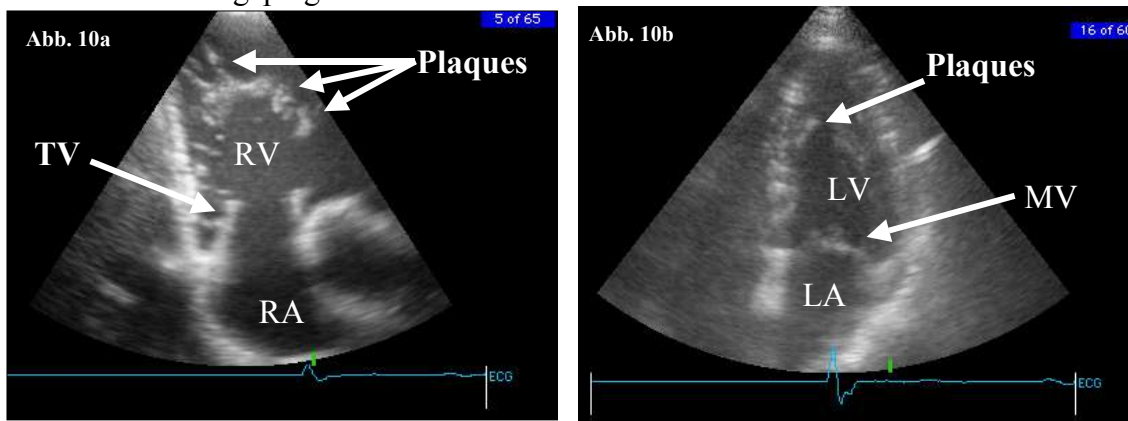
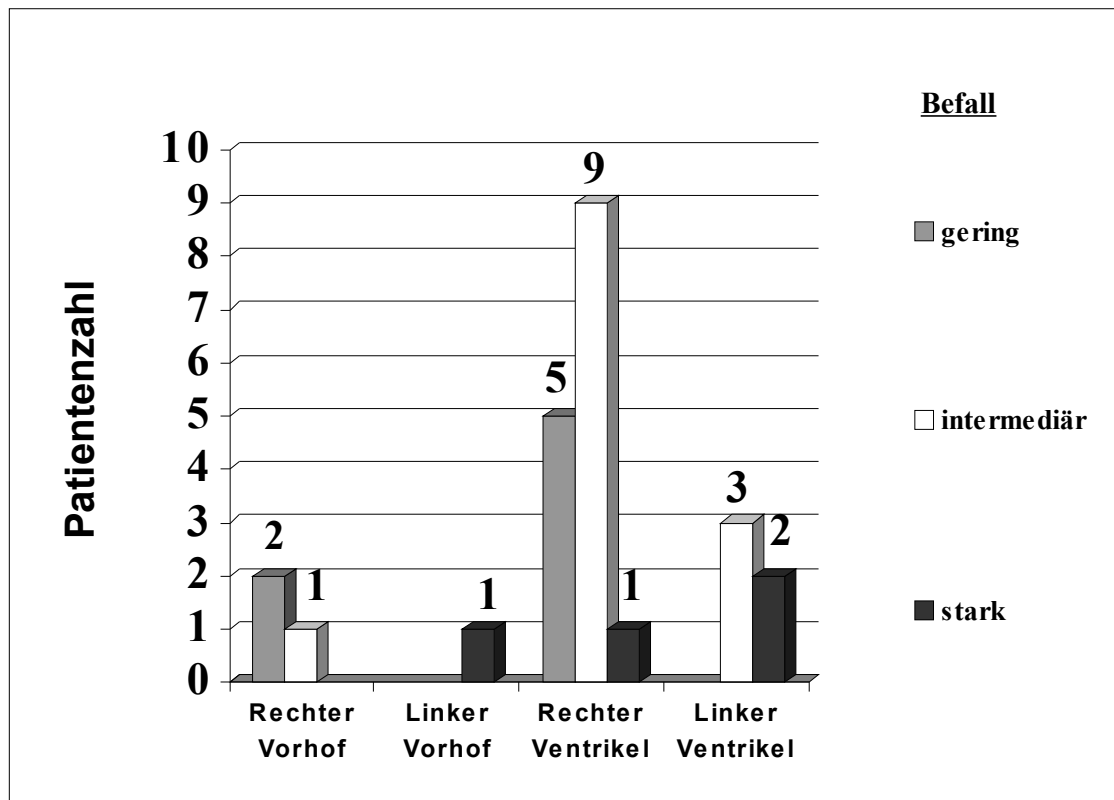


Abbildung 10a): Transthorakale Darstellung des rechten Vorhofs (RA), rechten Ventrikels (RV) und der Trikuspidalklappe (TV). Es zeigt sich ein starker Befall des parietalen Endokards mit multiplen endokardfibrotischen Karzinoidplaques zwischen 4 - 8 mm Dicke. Außerdem sind die Trikuspidalklappensegel im Rahmen der endokardfibrotischen Degeneration deutlich verdickt, geschrumpft, verkürzt und komplett starr.

Abb. 10b): Die Abbildung zeigt den linken Ventrikel (LV) und linken Vorhof (LA) in der apikalen Vierkammerebene. Rechter Ventrikel und rechter Vorhof sind nicht komplett dargestellt. Apikoseptal im linken Ventrikel erkennt man zwei endokardfibrotische Karzinoidplaques kleiner 4 mm Dicke (s. Pfeil) im Sinne eines intermediären Befalls des endokavitären Endokards.

Abbildung 11: Ausmaß und Verteilung fibrotischer Läsionen im Bereich des endokavitären Endokards

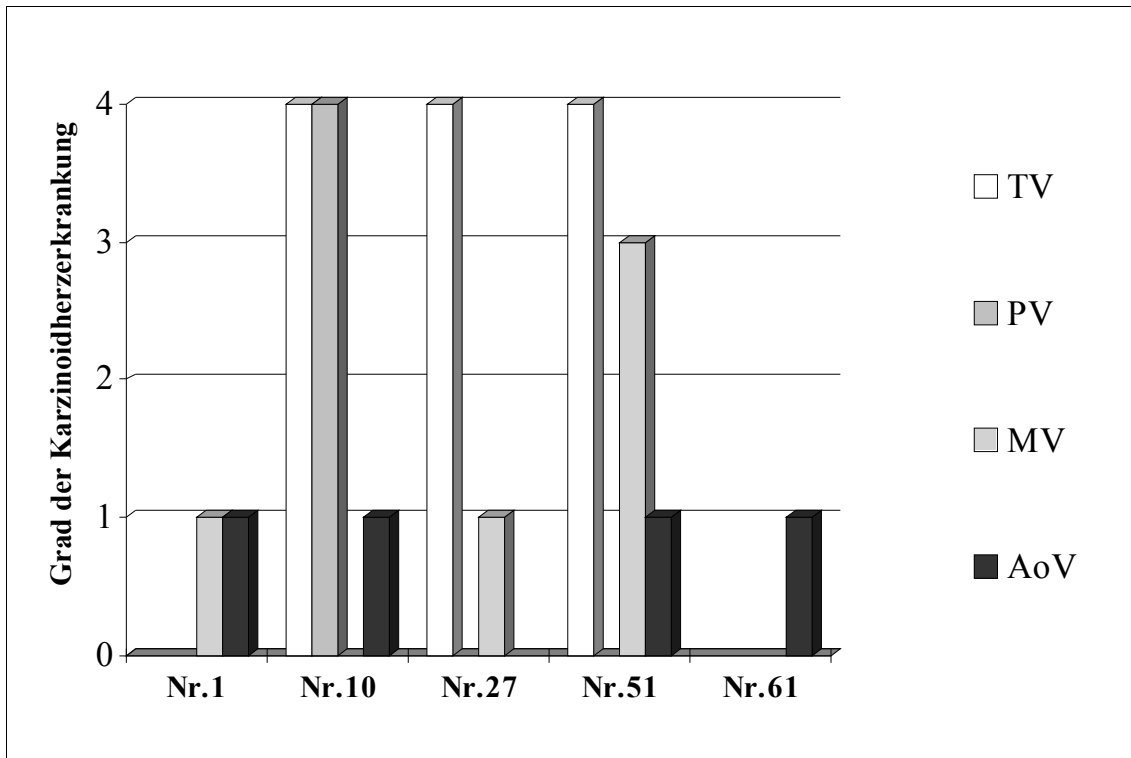


4.4.4 Echomorphologische Veränderungen bei Patienten mit offenem Foramen ovale

Mit der Frage nach der Genese einer linkskardialen Manifestation wurde bei 25 von 65 Patienten (38,5 %) eine Kontrastechokardiographie zur Erkennung persistierend offener Foramina ovalia durchgeführt. Ein funktionell offenes Foramen ovale konnte so bei 5 von 25 Patienten (20 %) dargestellt werden. Bezüglich des Herzklappenbefalls (s. Abbildung 12) zeigte sich bei ihnen folgendes Bild: 3 von 5 Patienten (Nr. 10, 27, 51) (60 %) wiesen einen Befall vierten Grades der rechtsventrikulären Herzklappen (Trikuspidalklappe bzw. Trikuspidalklappe + Aortenklappe) auf.

Alle 5 Patienten (100 %) hatten leichte linkskardiale Klappenveränderungen ersten Grades und 1 von 5 Patienten (Nr. 51) (20 %) hatte zusätzlich einen Befall dritten Grades der Mitralklappe.

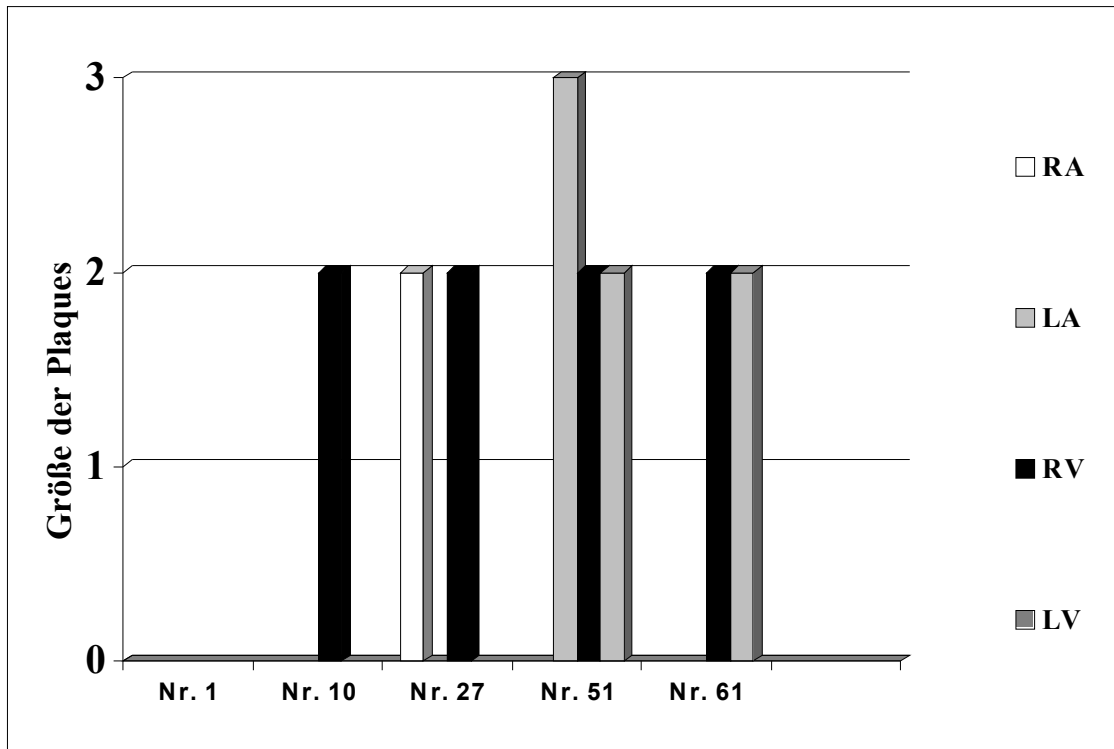
Abbildung 12: Valvuläre Läsionen bei 5 Patienten mit persistierendem Foramen ovale an Trikuspidalklappe (TV), Pulmonalklappe (PV), Mitralklappe (MV) und Aortenklappe (AoV)



Am parietalen rechtsventrikulären Endokard zeigten sich bei 4 von 5 Patienten (Nr. 10, 27, 51, 61) (80 %) mehrere dünne Plaques (Grad 2). 2 von 5 Patienten (Nr. 51, 61) (40 %) hatten außerdem am Endokard des linken Ventrikels mehrere dünne Plaques davon in einem Fall (Nr. 51) zusätzlich im linken Vorhof mehrere über 4 mm dicke Plaques (Grad 3) (s. Abbildung 13).

Endokavitäre Veränderungen des linken Herzens wurden insgesamt nur bei 5 von 65 Patienten (7,7 %) gesehen, wobei 3 dieser 5 Patienten (60 %) gleichzeitig auch zu der Gruppe der 5 Patienten mit offenem Foramen ovale gehörten. Bei den anderen 2 Patienten wurde keine Kontrastechokardiographie durchgeführt.

Abbildung 13: Ausmaß und Verteilung fibrotischer Läsionen des endokavitären Endokards im Bereich von rechtem Vorhof (RA), linkem Vorhof (LA), rechtem Ventrikel (RV) und linkem Ventrikel (LV) bei 5 Patienten mit offenem Foramen ovale



Bei 15 der 20 Patienten (75 %) ohne offenes Foramen ovale wurde eine linkskardiale Herzklappenbeteiligung beobachtet, davon hatten 4 Patienten (20 %) eine zweitgradige, 2 Patienten (10 %) eine drittgradige und 1 Patient (5 %) eine viertgradige Karzinoidherzerkrankung. Endokardiale Plaques wies keiner der 20 Patienten auf.

Patienten mit einem persistierenden Foramen ovale (PFO) hatten signifikant ($p < 0,05$) höhere 5-HIES-Werte als Patienten ohne PFO (106 vs. 758 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) (s. Tabelle 18). Auch die Serotoninspiegel lagen bei Patienten mit PFO höher (603 vs. 740 ng/ml), dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Patienten mit PFO wiesen annähernd gleichstark ausgeprägte linkskardiale Klappenveränderungen wie Patienten ohne PFO auf (1,4 vs. 1,2 Grad). Allerdings zeigte sich bei Patienten mit PFO insgesamt, unter Mitberücksichtigung der rechtskardialen Veränderungen, ein deutlich erhöhter mittlerer Grad der Karzinoidherzerkrankung gegenüber Patienten ohne PFO (2,8 vs. 1,7).

	Median	Mittelwert \pm SD	Kleinster Wert	Größter Wert
Patienten ohne offenes Foramen ovale (n=20)				
5-HIES [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	106	215,8 \pm 238	11,3	680,25
Serotonin [ng/ml]	603	595,8 \pm 346	77,0	1177

Grad der Endokardfibrose links	1	$1,2 \pm 0,8$	0	3
Grad der Endokardfibrose beidseits	2	$1,7 \pm 1,0$	0	4
	Patienten mit offenem Foramen ovale (n=5)			
5-HIES [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	758	$966,7 \pm 772$	314,0	2036
Serotonin [ng/ml]	740	$947,7 \pm 393$	595,0	1530
Grad der Endokardfibrose links	1	$1,4 \pm 1,5$	0	3
Grad der Endokardfibrose beidseits	4	$2,8 \pm 2,0$	1,0	4

Tabelle 18: Vergleich von Patienten mit und ohne offenes Foramen ovale in Bezug auf 5-HIES- ($p < 0,05$) und Serotoninwerte (n. s.)

4.4.5 Muster des Klappenbefalls

Bei der Analyse des Klappenbefallsmusters bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung wurde untersucht, wie viele Patienten isoliert links- bzw. isoliert rechtskardiale Anzeichen einer Endokardfibrose zeigten.

Dabei wiesen 36 von 65 Patienten (55,4 %) sowohl links- als auch rechtskardiale Klappenbeteiligungen auf. 6 von 65 Patienten (9,2 %) hatten einen isoliert rechtskardialen Klappenbefall und 15 von 65 Patienten (23,1 %) einen isoliert linkskardialen Klappenbefall (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Muster des Klappenbefalls bei isolierten rechts- oder linkskardialen Manifestationen

isoliert linkskardialer Klappenbefall		isoliert rechtskardialer Klappenbefall	
(n=15)		(n=6)	
Mitralklappe	11	Trikuspidalklappe	3
Aortenklappe	3	Pulmonalklappe	0
Mitralklappe + Aortenklappe	1	Trikuspidalklappe + Pulmonalklappe	3

Von den 15 Patienten mit isoliert linkskardialen Manifestationen wurden 5 Patienten (33,3 %) mit Hilfe der Kontrastechokardiographie untersucht, dabei fiel bei 1 Patienten (20 %) ein offenes Foramen ovale auf. Die isoliert linkskardialen Manifestationen der Karzinoidherzerkrankung waren bei 9 von 15 Patienten (60 %) ersten Grades, bei 4 von 15 (26,7 %) zweiten Grades und bei 2 von 15 (13,3 %) dritten Grades (s. Abbildung 14).

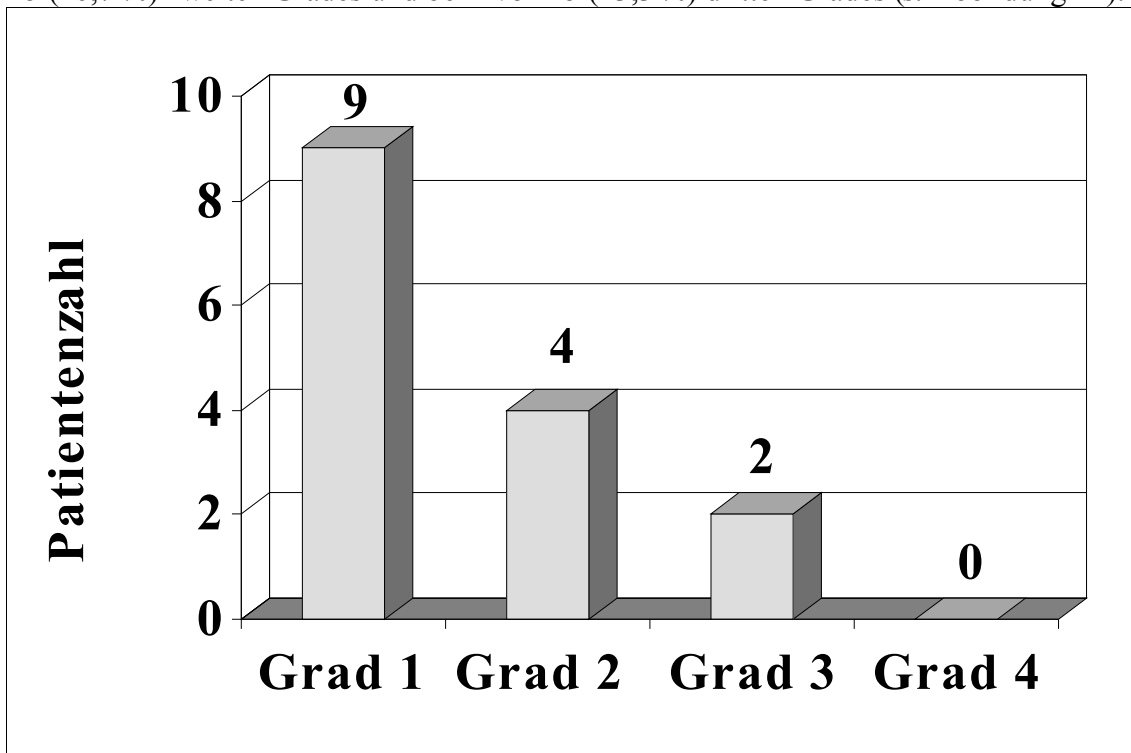


Abbildung 14: Grad der Karzinoidherzerkrankung bei 15 Patienten mit isoliert linkskardialer Endokardfibrose

4.5 Diastolische Funktion

Eine Untersuchung der diastolischen Funktion erfolgte bei 46 Patienten mit der Bestimmung der linksventrikulären isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und bei 49 Patienten mit dem Quotienten der maximalen Einstromgeschwindigkeiten von passiver Füllung und aktiver Vorhofkontraktion ($E/A_{v_{\max}}$) sowie des dazugehörigen Geschwindigkeitszeitintegrals ($E/A_{v_{TI}}$). Für das $E/A_{v_{\max}}$ -Verhältnis ergab sich ein Mittelwert von $1,0 \pm 0,4$ und für das $E/A_{v_{TI}}$ -Verhältnis von $1,3 \pm 0,6$. Der Mittelwert für die IVRT lag bei 78,3 ms (s. Tabelle 20).

	Mittelwert \pm SD	Median	n
IVRT [ms]	78,3 \pm 26,9	70	46
$E/A_{v_{\max}}$	1,0 \pm 0,4	1,0	49
$E/A_{v_{TI}}$	1,3 \pm 0,6	1,3	49

Tabelle 20: Darstellung diastolischer Funktionsparameter bei 49 Patienten mit Karzinoid: 1) linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), 2) Quotient der maximalen Einstromgeschwindigkeiten ($E/A_{v_{\max}}$) sowie 3) das dazugehörige Geschwindigkeitszeitintegral ($E/A_{v_{TI}}$)

Die diastolische Funktion bei Patienten mit Hypertonie gegenüber Patienten ohne Hypertonie unterschied sich nicht signifikant bezüglich IVRT, $E/A_{v_{\max}}$ und $E/A_{v_{TI}}$ voneinander (s. Tabelle 21).

	Mittelwert \pm SD	Median	n
IVRT [ms]			
Patienten mit Hypertonie	79,3 \pm 27,1	70	15
Patienten ohne Hypertonie	78,3 \pm 26,9	70	31
$E/A_{v_{\max}}$			
Patienten mit Hypertonie	0,9 \pm 0,2	0,8	15
Patienten ohne Hypertonie	1,0 \pm 0,4	1	34
$E/A_{v_{TI}}$			
Patienten mit Hypertonie	1,3 \pm 0,5	1,3	15
Patienten ohne Hypertonie	1,3 \pm 0,6	1,4	34

Tabelle 21: Darstellung diastolischer Funktionsparameter bei 15 Patienten mit und 34 Patienten ohne Hypertonie: 1) linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), 2) Quotient der maximalen Einstromgeschwindigkeiten ($E/A_{v_{\max}}$) sowie 3) das dazugehörige Geschwindigkeitszeitintegral ($E/A_{v_{TI}}$)

Diastolische Funktionsparameter, die außerhalb der altersentsprechenden Normalwerte (s. Kapitel 9, Normalwerte) lagen, wurden bei 30 von 51 Patienten (58,8 %) gefunden (s. Tabelle 22). Am häufigsten wiesen sie ein reduziertes $E/A_{v_{TI}}$ -Verhältnis auf (22 von 49 Patienten (44,9 %)). 7 von 44 Patienten (15,9 %) hatten Ergebnisse die sowohl für $E/A_{v_{\max}}$, $E/A_{v_{TI}}$, als auch IVRT außerhalb des Normalbereichs lagen. Eine Hypertonie lag bei

4 Patienten mit einem reduzierten E/A-Verhältnis und 3 Patienten mit einer verlängerten IVRT vor.

n			
	Patienten mit		
	normalen Werten	pathologischen Werten	Gesamtzahl
E/A_{vmax}	32	17	49
E/A_{VTI}	27	22	49
IVRT	32	14	46

Tabelle 22: Darstellung des Anteils von Patienten mit pathologischen diastolischen Funktionsparametern für linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Quotient der maximalen Einstromgeschwindigkeiten (E/A_{vmax}) und das dazugehörige Geschwindigkeitszeitintegral (E/A_{VTI}).

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der diastolischen Funktionsparameter in Abhängigkeit vom maximalen Grad der Karzinoidherzerkrankung dargestellt. Dabei korreliert der Grad der Karzinoidherzerkrankung gering positiv mit der medianen IVRT (Korrelationskoeffizient $r = 0,11$) sowie stärker negativ mit dem $E/A_{v_{\max}}$ -Verhältnis ($r = -0,27$) und dem $E/A_{v_{TI}}$ -Verhältnis ($r = -0,20$).

	Mittelwert	Median	n
IVRT Grad 0	$82 \pm 42,1$	70	5
IVRT Grad 1-2	$74,8 \pm 22,1$	70	29
IVRT Grad 3-4	$85 \pm 31,5$	90	12
$E/A_{v_{\max}}$ Grad 0	$1,2 \pm 0,4$	1	6
$E/A_{v_{\max}}$ Grad 1-2	$1 \pm 0,4$	1	31
$E/A_{v_{\max}}$ Grad 3-4	$0,8 \pm 0,4$	0,8	12
$E/A_{v_{TI}}$ Grad 0	$1,7 \pm 0,7$	1,5	6
$E/A_{v_{TI}}$ Grad 1-2	$1,3 \pm 0,5$	1,3	31
$E/A_{v_{TI}}$ Grad 3-4	$1,2 \pm 0,6$	1,2	12
keine Daten			16

Tabelle 23: Diastolische Funktionsparameter bei unterschiedlichen Schweregraden der Karzinoidherzerkrankung unter besonderer Berücksichtigung von linksventrikulärer isovolumetrischer Relaxationszeit (IVRT), Quotient der maximalen Einstromgeschwindigkeiten ($E/A_{v_{\max}}$) und dem dazugehörigen Geschwindigkeitszeitintegral ($E/A_{v_{TI}}$)

Beim Vergleich der diastolischen Funktionsparameter zwischen Patienten mit niedrigen Hormonspiegeln (5-HIES < 50 μmol), mittleren Hormonspiegeln (5-HIES 50-500 μmol) und hohen Hormonspiegeln (5-HIES > 500 μmol) zeigten sich für die IVRT mittlere Werte zwischen 70 und 80 ms (Korrelationskoeffizient $r=0,16$). Das $E/A_{v_{\max}}$ -Verhältnis war bei höheren Hormonwerten leicht von 1,1 auf 1 reduziert ($r=-0,13$), genau wie auch das $E/A_{v_{\text{TI}}}$ -Verhältnis von 1,5 auf 1,2 ($r=-0,21$) (s. Tabelle 24).

	Mittelwert \pm SD	Median	n
IVRT [in ms]			
5-HIES < 50 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	70,7 \pm 23,7	70	14
5-HIES 50-500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	83 \pm 26	90	23
5-HIES >500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	70 \pm 26,2	80	9
$E/A_{v_{\max}}$			
5-HIES < 50 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1,1 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	15
5-HIES 50-500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1 \pm 0,4	0,9	23
5-HIES >500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1 \pm 0,2	1	11
$E/A_{v_{\text{TI}}}$			
5-HIES < 50 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1,5 \pm 0,6	1,5	15
5-HIES 50-500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1,3 \pm 0,6	1,3	23
5-HIES >500 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	1,2 \pm 0,4	1,4	11
keine Daten			1

Tabelle 24: Darstellung diastolischer Funktionsparameter in Abhängigkeit unterschiedlich hoher 5-HIES-Werte für 1) linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), 2) Quotient der maximalen Einstromgeschwindigkeiten ($E/A_{v_{\max}}$) sowie 3) das dazugehörige Geschwindigkeitszeitintegral ($E/A_{v_{\text{TI}}}$)

4.6 Grad der Karzinoidherzerkrankung und korrespondierende Hormonwerten

Höhergradige Manifestationen der Karzinoidherzerkrankung waren meist mit höheren Werten für 5-HIES im 24 h-Sammelurin und für Serotonin im Serum verbunden. Patienten mit einer Karzinoidherzerkrankung der Schweregrade 3 und 4 hatten signifikant höhere 5-HIES-Werte ($p < 0,01$) und Serotoninspiegel ($p < 0,01$; multiples Testen nicht weiter berücksichtigt) als Patienten mit einer Karzinoidherzerkrankung Grad 0 bis 2. So lagen bei einer Karzinoidherzerkrankung Grad 0 die Medianwerte für 5-HIES bei 22,9 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ und für Serotonin bei 231 ng/ml. Bei einer Karzinoidherzerkrankung Grad 4 waren diese Werte um ca. das 12-fache (5-HIES: 264,3 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) bzw. 4-fache (Serotonin: 878 ng/ml) höher (s. Tabelle 25). Der Grad der Endokardfibrose korrelierte positiv mit den Werten für 5-HIES ($r=0,38$) und Serotonin ($r=0,41$).

	Median	Mittelwert \pm SD	Kleinster Wert	Größter Wert	n
5-HIES [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]					
GRAD 0	22,9	47,8 \pm 57	13	181	8
GRAD 1	101,0	309,9 \pm 446	16	2041	29
GRAD 2	153,0	212,6 \pm 204	11	614	13
GRAD 3	414,0	525,9 \pm 469	43	1460	7
GRAD 4	264,3	529,2 \pm 699	72	2036	7
Serotonin [ng/ml]					
GRAD 0	231,1	237,6 \pm 102	125	395	8
GRAD 1	686,8	745,2 \pm 587	77	2186	24
GRAD 2	581,7	621,3 \pm 420	117	1415	12
GRAD 3	793,5	1038,0 \pm 672	514	2367	6
GRAD 4	878,0	907,6 \pm 203	595	1172	7

Tabelle 25: Maximaler Grad der Karzinoidherzerkrankung je Patient und korrespondierende Hormonwerte

Bei der klappenbezogenen Betrachtung der Hormonwerte ist eine ähnliche Tendenz wie bei der Gesamtbetrachtung zu erkennen (s. Tabelle 26).

So lag der mittlere 5-HIES-Wert beim Fehlen endokardfibrotischer Läsionen an der Trikuspidalklappe (Grad 0) bei 187 $\mu\text{mol}/24\text{h}$, bei einer viertgradigen Karzinoidherzerkrankung dagegen lag er bei 447 $\mu\text{mol}/24\text{h}$. Die dazugehörigen Serotoninwerte verhielten sich dementsprechend (454 ng/ml bei Grad 0 und 906 ng/ml bei Grad 4). Die gleiche Tendenz zeigte sich auch an der Pulmonalklappe (5-HIES-Wert: 242 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ bei Grad 0 und 422 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ bei Grad 4 sowie Serotoninwert: 559 ng/ml

bei Grad 0 und 1228 ng/ml bei Grad 4). An Mitral- und Aortenklappe war diese Tendenz nicht so ausgeprägt zu beobachten.

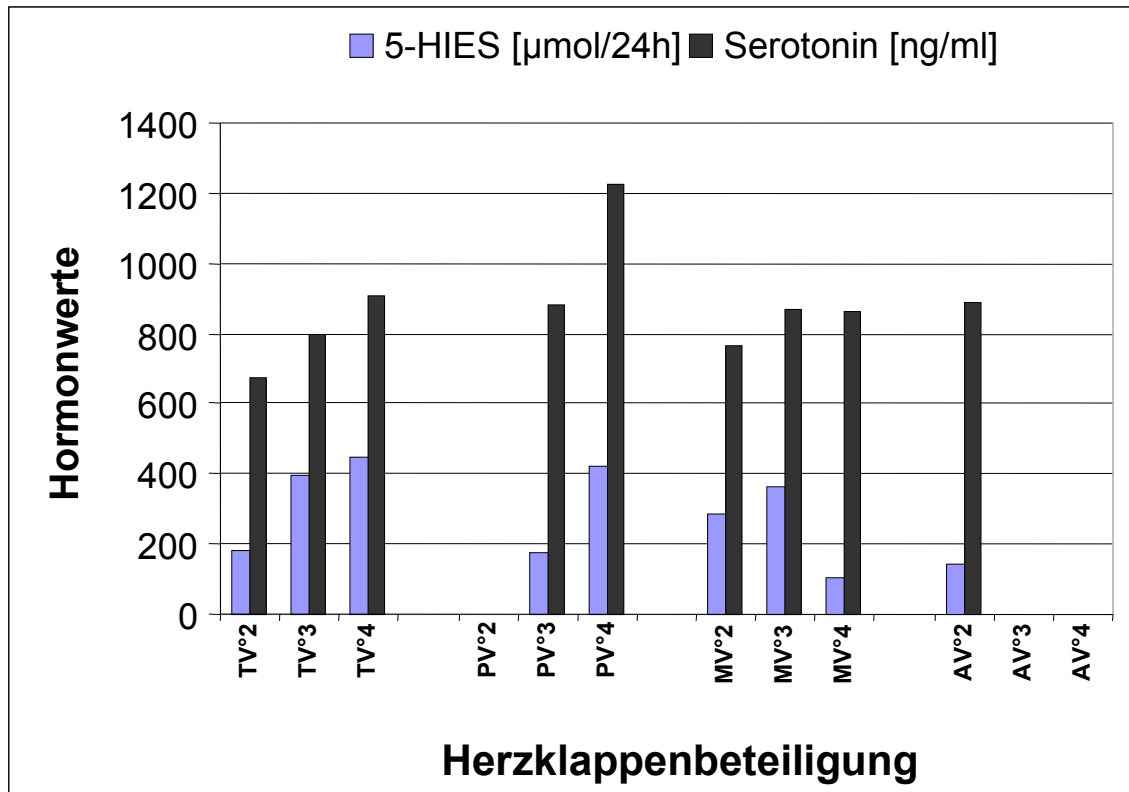
Tabelle 26: Ausmaß der Karzinoidherzerkrankung an den jeweiligen Herzklappen und

	5-HIES [$\mu\text{mol}/24\text{h}$] \pm Standarderror	n	Serotonin [ng/ml] \pm Standarderror	n
TV 0°	187,1 \pm 37	25	453,7 \pm 82	22
TV 1°	393,4 \pm 78	25	880,9 \pm 139	22
TV 2°	181,9 \pm 91	4	673,8 \pm 218	4
TV 3°	395,0 \pm 198	4	795,5 \pm 21	2
TV 4°	447,0 \pm 182	6	905,9 \pm 63	7
PV 0°	241,9 \pm 40	36	559,0 \pm 85	31
PV 1°	195,0 \pm 50	15	692,7 \pm 106	15
PV 2°		0		0
PV 3°	173,0 \pm 122	2	881,5 \pm 109	2
PV 4°	421,7 \pm 243	3	1228,0 \pm 235	2
MV 0°	276,5 \pm 65	18	615,5 \pm 139	17
MV 1°	343,4 \pm 70	24	684,0 \pm 110	21
MV 2°	231,6 \pm 64	13	594,8 \pm 117	15
MV 3°	406,0 \pm 143	8	987,8 \pm 319	3
MV 4°	106,3	1	862,0	1
AoV 0°	298,6 \pm 49	37	650,2 \pm 98	33
AoV 1°	371,8 \pm 81	21	731,9 \pm 123	18
AoV 2°	145,3 \pm 103	2	891,0 \pm 125	2
AoV 3°		0		0
AoV 4°		0		0
AoV 5°	284,5 \pm 142	4	852,9 \pm 157	4

korrespondierende Hormonwerte

Zur Verdeutlichung werden die Daten für leichte, mittelschwere und schwere Herzklappenläsionen in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

Abbildung 15: Hormonwerte bei leichter (°2), mittelschwerer (°3) und schwerer (°4) Endokardfibrose



4.7 Progression der Karzinoidherzerkrankung

Von 65 Patienten wurden 41 (63,1 %) mindestens zweimal echokardiographisch untersucht. Auf Grund des bei einigen Patienten simultanen endokardfibrotischen Befalls mehrerer Herzklappen liegt die Gesamtzahl der dokumentierten Progressionen höher als die Anzahl der Patienten mit einer fortschreitenden Karzinoidherzerkrankung (s. Tabelle 27).

Insgesamt zeigten 21 der 41 Patienten (51,2 %) eine Progredienz der Endokardfibrose über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 27,1 Monaten. Von den Patienten die <1 Jahr beobachtet wurden hatten 1/3 eine Progression, von denjenigen die zwischen 1 und 2 Jahren beobachtet wurden die Hälfte und von den Patienten die >2 Jahre beobachtet wurden alle Patienten.

Ein Fortschreiten der Karzinoidherzerkrankung um mehr als 2 Grade zeigte sich ausschließlich an den Segelklappen (s. Tabelle 27). Die beiden stärksten Befunde mit einer Progression um 4 Grade fanden sich an der Trikuspidalklappe und an der Mitralklappe mit einer Beobachtungsdauer von 45 bzw. 43 Monaten (Mitralklappe).

Bei 10 von 41 Patienten (24,4 %) konnte ein Fortschreiten der Karzinoidherzerkrankung an der Trikuspidalklappe registriert werden, bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 25,3 Monaten (Variationsbreite: 3-67 Monate). 6 dieser 10 Patienten (60 %) zeigten eine Progression um 1 Grad, ein Patient zeigte eine Progression um vier Grade.

Klappe	1 Grad	2 Grade	3 Grade	4 Grade	Gesamt
TV	6	2	1	1	10
PV	4	2	0	0	6
MV	7	5	2	1	15
AoV	8	0	0	0	8
Gesamt	25	9	3	2	39

Tabelle 27: Progression der Karzinoidherzerkrankung an Trikuspidalklappe (TV), Pulmonalklappe (PV), Mitralklappe (MV) und Aortenklappe (AoV)

An der Pulmonalklappe konnte bei 6 von 41 Patienten (14,6 %) eine Progression über eine mittlere Beobachtungsdauer von 42 Monaten (Variationsbreite: 4-67 Monate) registriert werden, davon bei 1 Patienten über weniger als ein Jahr und bei 5 Patienten über eine Dauer von mehr als 2 Jahren. 4/6 Patienten (66,6 %) zeigten eine Progression um 1 Grad und 2/6 Patienten (33,3 %) um 2 Grade.

An der Mitralklappe konnte bei 15 von 41 Patienten (36,6 %) eine Progression über eine mittlere Beobachtungsdauer von 22,5 Monaten (Variationsbreite: 3-45 Monate) dokumentiert werden. Zusätzlich wurden das anteriore und posteriore Segel getrennt beurteilt.

Bei 13 von 41 (ant. = 31,7 %) bzw. 12 von 41 Patienten (post. = 29,3 %) zeigte sich ein Fortschreiten der Karzinoidherzerkrankung bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 27,5 (ant.) bzw. 20,3 (post.) Monaten (Variationsbreite: 3-45 Monate). Am vorderen Mitralsegel hatten 8 der 13 Patienten (61,5 %) eine Progression um 1 Grad und 5 Patienten (38,5 %) eine Progression um 2 Grade. Bei annähernd gleicher Verteilung bezüglich Häufigkeit des Auftretens und der Beobachtungsdauer am posterioren Segel zeigte dieses zusätzlich bei 2 von 12 Patienten (17 %) ein Fortschreiten um 3 und bei einem Patienten (8,3 %) sogar um 4 Grade.

Die Aortenklappe wies als ausgeprägtesten Befund bei 8 von 41 Patienten (19,5 %) eine Progression um 1 Grad auf - bei einem mittleren Beobachtungsintervall von 36,1 Monaten.

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Echomorphologische Veränderungen:

Endokardfibrotische Herzklappenveränderungen wurden bei 88 % der Patienten gesehen (Grad 0= 12 %, Grad 1= 45 %, Grad 2= 20 %, Grad 3= 11 %, Grad 4= 12 %).

Die ausgeprägtesten Befunde lagen an Trikuspidal- und Pulmonalklappe vor. Am häufigsten war allerdings die Mitralklappe endokardfibrotisch verändert (72 %). Sie wies jedoch fast ausschließlich gering bis mittelgradige Fibrosierungen auf.

2. Hämodynamik:

Klappeninsuffizienzen und –stenosen konnten am häufigsten an Trikuspidal- (74 % resp. 18 %) und Pulmonalklappe (56 % resp. 11 %) beobachtet werden.

3. Endokavitäre Läsionen:

Endokavitäre Plaques wurden am häufigsten und ausgeprägtesten im rechten und linken Ventrikel gesehen (23,4 % resp. 7,7 %).

4. Hormonwerte und Karzinoidherzerkrankung:

Patienten mit schweren Formen der Karzinoidherzerkrankung (Grad 3 und 4) hatten signifikant höhere Werte für Serotonin ($p<0,01$) und 5-HIES ($p<0,01$).

5. Herzinsuffizienz und Karzinoidherzerkrankung:

Patienten mit schwerer Karzinoidherzerkrankung waren auch stärker herzinsuffizient als solche mit geringgradigen endokardfibrotischen Läsionen.

6. Persistierendes Foramen ovale:

Patienten mit offenem Foramen ovale wiesen tendenziell ausgeprägtere Formen der Karzinoidherzerkrankung auf und hatten dabei signifikant höhere 5-HIES-Werte ($p<0,05$) als solche ohne offenes Foramen ovale. Ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz linkskardialer Klappenläsionen zwischen Patienten mit und ohne offenem Foramen ovale konnte nicht gefunden werden. Endokavitäre Plaques fanden sich dagegen ausschließlich bei Patienten mit offenem Foramen ovale.

7. Progression der Karzinoidherzerkrankung:

51 % der wiederholt untersuchten Patienten zeigten während eines mittleren Beobachtungszeitraums von 27 Monaten ein Fortschreiten der Endokardfibrose. Dieses war am häufigsten und ausgeprägtesten an der Mitralklappe und an der Trikuspidalklappe zu beobachten (37 % resp. 24 %).

8. Diastolische Funktion:

Anzeichen einer diastolischen Funktionsstörung zeigten 59 % aller Patienten. Die ausgeprägteste Korrelation bestand zwischen dem E/A-Verhältnis und dem Grad der Karzinoidherzerkrankung ($r=-0,3$), bzw. dem Serotoninwert ($r=-0,3$).

5Diskussion

Karzinoidtumore stellen mit 2,4 % aller Malignome nur einen relativ geringen Anteil aller malignen Neoplasien dar, gleichzeitig sind sie der häufigste endokrine Tumor des Menschen. Sie produzieren verschiedene Hormone, die oft für den weiteren Verlauf der Krankheit ausschlaggebend sind (34).

Im Gegensatz zu vielen anderen malignen Tumoren sind die mittleren Überlebenszeiten bei Patienten mit einem Karzinoid, vor allem wegen dessen langsamen Wachstums, relativ lang. Wegen der langen Krankheitsverläufe von Karzinoidpatienten ist ihre Lebensqualität während dieser Zeit besonders wichtig. Diese kann allerdings durch schwere Formen der Karzinoidherzerkrankung und damit der Ausbildung einer u. U. schweren Herzinsuffizienz erheblich beeinträchtigt werden. Durch verbesserte Möglichkeiten der Tumorbehandlung ist in vielen Fällen die Entwicklung einer Karzinoidherzerkrankung neben der Tumorprogression zum lebenslimitierenden Faktor geworden (14, 54, 102).

5.1Lokalisation des Primärtumors und das Auftreten von Metastasen

Das Karzinoid ist ein Tumor des gastroenteropankreatischen Systems. Am häufigsten tritt es in der Appendix- und Dünndarmregion (terminales Ileum) auf. Weitere Manifestationsorte sind die Rektosigmoidal-, Lungen/Bronchial-, Dickdarm- und Magenregion. Seltener Lokalisationen (<1 %) sind Gallenblase, Meckel'sches Divertikel, Ovar und Pankreas (34, 38, 65, 75).

Die untersuchten Patienten entsprachen bzgl. Geschlechtsverteilung und Alter (57,7 Jahre) denen anderer Studien (34, 38, 65, 74, 75, 82). Die häufigsten Primärtumorlokalisationen waren Ileum (38,5 %) und Pankreas (13,8 %). Lunge/Bronchien, Jejunum, Rektum, Appendix, Dickdarm, Magen, und Ovar waren seltener betroffen. Auf Grund der Tatsache, dass sich die untersuchte Patientengruppe nur aus Personen mit funktionell aktiven Karzinoiden zusammensetzte, lässt sich der geringe Anteil an Appendix- und Rektumkarzinoiden erklären. Diese werden wegen ihrer günstigen Lage oft frühzeitig entdeckt und metastasieren spät, so dass sie in den meisten Fällen kurativ operiert werden können.

Die hohe Anzahl von Pankreaskarzinoiden mag damit zusammenhängen, dass eine Differenzierung der verschiedenen Pankreastumore früher sehr schwierig war. So wurden, insbesondere in älteren Studien, viele Karzinoide des Pankreas fälschlicherweise nicht als Karzinoide klassifiziert wurden, sondern anderen Tumoren zugeordnet.

Ansonsten entspricht die Verteilung der Primärtumorlokalisationen den Angaben in der Literatur (34, 65, 75).

Fernmetastasen hatten fast alle Patienten. Am häufigsten war erwartungsgemäß (74, 75) die Leber befallen (85 %) bei einem sonst sehr breit gefächerten Spektrum von Metastasierungslokalisationen. Etwa die Hälfte der Patienten (52 %) hatte ein Karzinoidsyndrom, bestehend aus Flush, Diarrhoe und ggf. weiteren Symptomen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Karzinoidsyndroms und dem verstärkten Auftreten einer Karzinoidherzerkrankung war, wie auch in vorherigen Studien beschrieben (21), nicht nachzuweisen.

5.2 Echokardiographische Differentialdiagnose

Eine fälschliche Zuordnung von echokardiographischen Befunden anderer Genese (z. B. rheumatische Klappenveränderungen) zu einer Karzinoidherzerkrankung ist unwahrscheinlich. Zum einen zeigt die Karzinoidherzerkrankung ein wie vorher schon beschriebenes typisches echokardiographisches Erscheinungsbild (1, 19, 45, 47, 90, 99, 120) mit rechtsventrikulärer Volumenbelastung, abnormen rechtskardialen Klappen mit retrahierten und diffus verdickten Klappensegeln, einer verminderten systolischen Koadaptation der Segel sowie verdickten und retrahierten Pulmonalklappen. Zum anderen wurden alle echokardiographischen Untersuchungen von demselben Untersucher durchgeführt. Dennoch können sich im Einzelfall, insbesondere an der Trikuspidalklappe, differentialdiagnostische Fragen ergeben. Zum Vergleich werden noch einmal die wichtigsten Differentialdiagnosen mit ihren Unterschieden zur Karzinoidherzerkrankung dargestellt (10, 47, 95, 120, 121):

a) Rheumatische Herzklappenerkrankung:

Auch hierbei sind die Klappensegel verdickt, jedoch treten in diesem Fall vornehmlich Synechien an den Koadaptationsrändern der Klappen auf, wogegen der Körper dünn und biegsam bleibt. Im Gegensatz zur Karzinoidherzerkrankung zeigt die rheumatische Klappenerkrankung eine stärker konvexe Domstellung der Segel, diese aber ausschließlich während der Diastole. Zudem sind die Kommissuren verbacken und die Erkrankung ist typischerweise linkskardial stärker ausgeprägt (10, 47, 95, 120, 121).

b) Klappenprolaps und c) Rupturierte Chordae tendinae:

Beide zeigen deutlich erhöhte Werte für die Exkursion der beteiligten Segel im M-Mode. Im zweidimensionalen Herzultraschall ist im Gegensatz zur Karzinoidherzerkrankung ein Prolaps der Segel in den Vorhof zu beobachten (10, 47, 95, 120, 121).

d) Eosinophile endomyokardiale Erkrankung und e) Endokardiale Fibroelastose:

Diese sehr seltenen Erkrankungen finden sich vornehmlich am linken Herzen und beziehen die Klappensegel nur in einem sehr limitierten Ausmaß mit ein (10, 95, 120, 121).

f) Ebstein-Anomalie:

Es besteht eine Dystopie des Ansatzes der Trikuspidalsegel in den rechten Ventrikel. Durch diese angeborene Verlagerung der Trikuspidalklappenebene stellt sich ein nach apikal verlagertes septales Segel, sowie ein nach vorne verlagertes anteriores Segel dar. Weiterhin besteht eine partielle Verklebung der Trikuspidalsegel mit dem rechtsventrikulären Endokard (10, 53, 120).

g) Kongenitale Trikuspidalklappendysplasie

Obwohl sehr ähnlich im äußeren Erscheinungsbild, fällt sie doch meist schon durch die Krankengeschichte des noch jungen Patienten auf. Eine Pulmonalklappenbeteiligung fehlt (10, 95, 120, 121).

5.3 Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung

Die meisten bisherigen Publikationen treffen bei Patienten mit Karzinoid eine dichotome Entscheidung, ob eine Karzinoidherzerkrankung vorliegt oder nicht. Insbesondere bei geringem endokardfibrotischem Befall ist diese Entscheidung oft schwierig. Einige Autoren ordnen leichte Läsionen schon einer Karzinoidherzerkrankung zu, während andere diese Veränderungen noch als Normalbefund werten. Je nach Studie liegt deshalb die Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung zwischen 33-71 % aller Patienten mit einem Karzinoidsyndrom (21, 41, 45, 47, 61, 63, 90, 95, 97).

Denney et al. (20) erstellten 1998 ein Punktesystem zur Einteilung der Karzinoidherzerkrankung, das kumulativ die endokardfibrotischen und hämodynamischen Veränderungen an Trikuspidal- und Pulmonalklappe berücksichtigt.

Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Krankheit auf Grund morphologischer und hämodynamischer Kriterien in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Im Gegensatz zu Denney et al. (20) erfolgte eine detaillierte Analyse aller 4 Herzklappen. Daraus wurde zusätzlich der maximale Grad der Karzinoidherzerkrankung bestimmt. Durch dieses Vorgehen wurden geringgradige und auch linkskardiale Läsionen betont und gleichzeitig eine Aussage über den maximalen Schweregrad der Endokardfibrose gemacht. In einem kumulativen Punktesystem dagegen fließt der einzelne Befund in den Gesamtpunktwert ein und vernachlässigt so die klappenspezifische Beschreibung zu Gunsten einer Gesamtaussage.

Endokardfibrotische Herzklappenveränderungen wurden in dieser Arbeit bei 88 % aller Patienten gefunden. 43 % der Patienten hatte eine eindeutige Karzinoidherzerkrankung Grad 2 bis 4; und 12 % aller Patienten wiesen eine hämodynamisch relevante schwere Karzinoidherzerkrankung Grad 4 auf. Bei Mitberücksichtigung der leichten Läsionen liegt somit eine höhere Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung vor als bisher beschrieben (21, 41, 45, 47, 61, 63, 90, 95, 97). Der neu entwickelte detaillierte Bewertungsmaßstab führt durch die Berücksichtigung leichter endokardfibrotischer Veränderungen zu der insgesamt höheren Prävalenz der Endokardfibrose. Eine frühzeitige Dokumentation schon geringgradiger Herzklappenveränderungen, verbunden mit regelmäßigen echokardiographischen Kontrollen, ermöglicht ein rechtzeitiges Erkennen interventionsbedürftiger Läsionen.

Bei der getrennten Betrachtung der 4 einzelnen Herzklappen lagen in Übereinstimmung mit der Literatur (21, 45, 47, 63, 90, 95) die ausgeprägtesten echomorphologischen Veränderungen – Grad 4 - an der Trikuspidal- und Pulmonalklappe vor (11 % resp. 5 % der Patienten). An diesen beiden rechtskardialen Herzklappen ließen sich auch, wie in der Literatur beschrieben (33, 45, 47, 61, 90), die hämodynamisch bedeutsamsten Stenosen und Insuffizienzen beobachten.

So konnten bei 74 % der Patienten Regurgitationen an der Trikuspidalklappe beobachtet werden, darunter 23 % mit hämodynamisch relevanten Insuffizienzen dritten Grades. Diese Werte stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Werten für die Trikuspidalklappe (41-83 %) überein (19, 90). Bei Patienten mit einer Regurgitation dritten Grades lag der mittlere Diameter der Vena contracta bei 1,4 cm und der mittlere Druckgradient (TI-Gradient) bei 31,4 mm Hg. An der Pulmonalklappe lag der Anteil der Patienten mit Regurgitationen bei 56 %, darunter 17 % mit hämodynamisch relevanten Insuffizienzen. Diese Werte liegen über den Literaturwerten von 18-38 % (19, 90). An der Mitralklappe hatten 3 % der Patienten eine hämodynamisch relevante Insuffizienz, an der Aortenklappen keiner.

In der Literatur werden Herzklappenstenosen im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung an der Trikuspidalklappe bei ca. 11-44 % (mittlerer Gradient von 4,9 mm Hg) und an der Pulmonalklappe bei ca. 11-25 % der Patienten beschrieben, an Mitralklappe fast nie (33, 45). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag an der Trikuspidalklappe bei 18 % der Patienten eine Stenose vor mit einem mittleren Gradienten von 3,9 mm Hg und einer durchschnittlichen Klappenöffnungsfläche von 1,8 cm². Die Pulmonalklappe wies bei 11 % der Patienten eine Stenose mit einem durchschnittlichen mittleren Druckgradienten von 12,5 mm Hg auf. Diese

Druckgradienten weisen auf leichte bis mittelschwere Stenosen hin (53). Die linkskardialen Herzklappen waren nur bei 2 Patienten (3 %) stenotisch verändert. Eine Patientin hatte ein Ovarialkarzinoid und die andere einen Primärtumor unbekannter Lokalisation. Die zweite Patientin wies außerdem ein offenes Foramen ovale auf.

Die Mitralklappe war dagegen die am häufigsten endokardfibrotisch veränderte Herzklappe (72 % aller Patienten). Hier zeigten sich mehrheitlich gering ausgeprägte Läsionen im Sinne einer Karzinoidherzerkrankung Grad 1 und 2. Insgesamt 23 % der Patienten hatten ausschließlich linkskardiale Manifestationen.

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben bezüglich des Auftretens echokardiographisch nachgewiesener linkskardialer Läsionen im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung. Schon 1964 beschrieb Roberts (98) bei 3 von 9 Patienten mit Karzinoidherzerkrankung eine Mitralklappenbeteiligung. Einige Autoren negierten dagegen noch im Jahre 1982 das Auftreten von linkskardialen endokardfibrotischen Veränderungen in der Echokardiographie völlig (10, 47). Zunehmend setzt sich aber in letzter Zeit die Meinung durch, dass kleinere Anomalien wie geringe Insuffizienzen und Verdickungen auch linkskardial beobachtet werden können. So beschrieb Lundin (63) bei 34 % der von ihm untersuchten Karzinoidpatienten mit rechtskardialen Manifestationen auch geringe linkskardiale Beteiligungen. Die Angaben anderer echokardiographischer Studien bezüglich der Prävalenz linkskardialer Läsionen schwanken zwischen 7-70 % (14, 21, 60, 90,). Die Inzidenz des Karzinoids als Ursache einer operationsbedürftigen Mitralklappenstenose liegt bei ca. 0,2 % aller Mitralklappenstenosen (46).

In der Literatur (21, 28, 63) ist bei 30 % der Karzinoidpatienten ein dilatierter rechter Ventrikel und bei 9 % ein dilatierter linker Vorhof beschrieben. Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten fand sich nur in 15 % der Fälle ein dilatierter rechter Ventrikel. Dagegen hatten 13,3 % der beobachteten Patienten einen vergrößerten linken Vorhof. Dazu passt auch, dass bei 34 % der Patienten eine reduzierte Exkursion des vorderen Mitralsegels auf durchschnittlich 15 mm und bei 23 % eine Verkürzung der mesodiastolischen Rückschlagbewegung auf durchschnittlich 53 mm/sec beobachtet werden konnte. Das ist eine neue Beobachtung, da laut Himmelmann (45) weder bei der Exkursion des vorderen Mitralsegels, noch bei dessen mesodiastolischer Rückschlagbewegung ein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten ohne Karzinoidherzerkrankung besteht.

Alle diese Befunde deuten eine häufigere linksventrikuläre Beteiligung bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung an, als bisher beobachtet. Die vermehrte Dokumentation leichter Läsionen führte wahrscheinlich zu der höheren Prävalenz der

Karzinoidherzerkrankung als in den Literaturangaben beschrieben. Da allerdings die Mitralklappenveränderungen hauptsächlich leichter Art waren, stellt sich die Frage, warum die mechanisch stärker beanspruchten Mitralklappen eine leichtere Form der Karzinoidherzerkrankung aufwiesen als die hämodynamisch wesentlich weniger beanspruchten rechtskardialen Herzklappen. Allgemein geht man davon aus, dass die Clearancefunktion der Lunge die linkskardialen Herzklappen vor einer stärkeren Endokardfibrose schützt (8, 24). Da dennoch einzelne Patienten ausgeprägte linksseitige Klappenveränderungen haben (14, 40, 56, 90, 106), sucht man nach Erklärungen, wie in diesen Fällen der Lungenkreislauf umgangen wird.

Intermittierende und auch dauerhafte Druckerhöhungen im rechten Vorhof und Ventrikel können durch Pulmonalklappen- und Trikuspidalklappenvitien, wie sie für die Karzinoidherzerkrankung typisch sind, ausgelöst werden (33). Andererseits kann auch bei normalen Drücken im Bereich des rechten Herzens und in den Pulmonalarterien ein Rechts-Links-Shunt entstehen. Dies ist möglich, wenn die „compliance“ des rechten Vorhofs gestört ist (7, 108). Während der atrialen Füllungsphase kann somit der rechtsatriale Druck über dem des linken Vorhofs liegen (92).

Für das Vorliegen eines dauerhaften Rechts-Links-Shunts bedarf es neben der Druckdifferenz zwischen rechtem und linkem Vorhof bzw. Ventrikel eines Defektes, wie er u. a. beim offenen Foramen ovale zu beobachten ist. Durch gegenüber dem linken Vorhof entsprechend erhöhte Drücke im rechten Vorhof bzw. Ventrikel kann es zu intermittierenden oder permanenten Rechts-Links-Shunts kommen.

5.4 Persistierendes Foramen ovale und linkskardiale Karzinoidherzerkrankung

Bei Karzinoidpatienten mit linkskardialer Endokardfibrose wird in verschiedenen Einzelfallberichten ein persistierendes Foramen ovale (PFO) beschrieben (14, 40, 90). Aus diesem Grunde wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob ein PFO zu häufigeren linkskardialen Veränderungen führt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit ausgeprägter Mitralklappen- und Aortenklappenveränderungen zwischen Patienten mit und ohne PFO festgestellt werden. Allerdings hatten Patienten mit einem PFO insgesamt, d. h. links- und rechtskardial, ausgeprägtere Formen der Karzinoidherzerkrankung. Auch linkskardiale endokavitäre Plaques wurden ausschließlich bei Patienten mit PFO gefunden.

Diese Ergebnisse erlauben zwei Schlussfolgerungen:

- 1) Sie belegen, dass ein PFO keine Voraussetzung für die Entstehung einer linkskardialen Endokardfibrose ist, da diese auch bei Patienten ohne PFO auftritt.

- 2) Sie zeigen, dass Patienten mit PFO häufiger endokardiale Plaques und ausgeprägtere rechtsseitige Herzklappenbefunde haben.

Wahrscheinlich kommt es durch das offene Foramen ovale zu einem zwar hämodynamisch bedeutungslosen Shunt, der aber dennoch zu einer Überflutung des Organismus mit den an der Lunge vorbeigeleiteten Hormonen führt. Somit wird die rechtsseitige Endokardfibrose verstärkt, zur Auslösung linkskardialer Karzinoidherzerkrankung bedarf es aber weiterer Faktoren. Geht man davon aus, dass durch starke mechanische Belastung an Mitralklappe und Aortenklappe entstandene kleinste Läsionen bei gesunden Personen zum größten Teil durch Reparaturvorgänge behoben werden, könnten diese Läsionen bei Karzinoidpatienten durch hormonelle Faktoren zu endokardfibrotischen Veränderungen ausgebaut werden. Zumeist liegen die Endokardläsionen dementsprechend auch an Orten erhöhter hydrodynamischer Turbulenzen (31, 66, 98). Systemisch - durch ein PFO - oder lokal - durch Serotoninausschüttung aus Thrombozyten - erhöhte Serotoninwerte könnten dazu beitragen (30, 62, 119).

Einen Hinweis auf die Richtigkeit dieser Hypothese liefern die 5-HIES-Werte ($p < 0,05$), die bei Patienten mit PFO signifikant höher als bei Patienten ohne PFO waren (758 vs. 106 $\mu\text{mol}/24\text{h}$). Der Unterschied in der Höhe der Serotoninwerte war nicht so ausgeprägt. Da kein dauerhafter, sondern ein intermittierender Shunt über das offene Foramen ovale erfolgte, sind 5-HIES-Messungen im 24-Stunden Sammelurin bei dieser Fragestellung wesentlich aussagekräftiger als quasi „instantane“ Bestimmungen des Serotoninspiegels im Serum.

Weil in der vorliegenden Arbeit durch die geringe Zahl der Patienten mit PFO ($n=5$) nur eine eingeschränkte statistische Aussage möglich ist, wäre es wünschenswert, in zukünftigen Studien eine größere Patientengruppe mit und ohne PFO miteinander zu vergleichen. Allgemein geht man davon aus, dass die Substanz bzw. die Substanzen, welche die Karzinoidherzerkrankung auslösen, durch die Lunge inaktiviert werden (8, 24). Da auch Patienten ohne PFO eine ausgeprägte linkskardiale Endokardfibrose aufweisen können (56, 90, 106), muss es für die beteiligten Substanzen andere Wege geben, der Inaktivierung in der Lunge zu entgehen.

Pitcher et al. (92) zeigten, dass es trotz normaler Pulmonalarterien- und Rechtsherzdrücken im Rahmen einer reduzierten atrialen Compliance phasenweise zu einem Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene kommen kann. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, treten auch bei der Karzinoidherzerkrankung im Rahmen einer diastolischen Funktionsstörung Compliance-Störungen auf. So entstehen möglicherweise

kleine unbemerkte interatriale Kurzschlüsse, die eine Umgehung des Lungenkreislaufs ermöglichen.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Ausbildung intrapulmonaler Shunts im Rahmen eines hepatopulmonalen Syndroms, bei dem u. a. ANP, Prostacycline, PAF, etc. eine Rolle spielen. Sie schwächen die normale hypoxieinduzierte pulmonalvaskuläre vasokonstriktorische Antwort ab, so dass es zu einer Vasodilatation in der pulmonalen Mikrozirkulation mit der Konsequenz eines Rechts-Links-Shunts in Form arteriovenöser Anastomosen kommt (101). Ähnliche Vorgänge können möglicherweise auch bei Karzinoidpatienten auftreten, wenn der Tumor betreffende Substanzen, wie z. B. ANP (126), selbst produziert.

Eine minderschwere Form eines hepatopulmonalen Syndroms mit Rechts-Links-Shunt bei einem 36-jährigen Karzinoidpatienten präsentierten Hussain et al. 1994 (48). Der Patient zeigte massive Dyspnoe auf Grund eines ausgeprägten Rechts-Links-Shunts auf pulmonaler Ebene. Erst nach Reduzierung der Tumormasse unter Chemotherapie konnte ein Rückgang des pulmonalen Shunts und eine gleichzeitige klinische Besserung des Patienten beobachtet werden. Der Patient hatte einen pulmonalen Hochdruck und ein offenes Foramen ovale, zeigte aber bei der Herzkatheteruntersuchung keinen signifikanten Shunt in diesem Bereich. Hussain folgerte, dass auf Grund der reduzierten Tumormasse und der verminderten Sekretion von Vasodilatoren eine kompensatorische Vasokonstriktion im Bereich der pulmonalen Strombahn und der Verschluss der pulmonalen arteriovenösen Anastomosen erreicht werden konnte und so der Rückgang des Shuntvolumens zu erklären war (48). Wenn diese Sekretionsprodukte in der Lage sind einen hämodynamisch wirksamen Rechts-Links-Shunt auszulösen, erscheint es durchaus möglich, dass kleinere, hämodynamisch nicht bedeutsame intrapulmonale Shunts sehr viel häufiger unbemerkt auftreten und so den Boden für eine Linksherzbeteiligung im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung bereiten.

Diese Hypothesen bedürfen einer endgültigen Klärung durch weitere Untersuchungen. Bis dahin lässt die Genese der linkskardialen Endokardfibrose Raum für weitere Spekulationen.

5.5 Sekretorische Aktivität der Karzinoidtumore

Das im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung am ausführlichsten untersuchte Hormon ist das Serotonin mit seinem Abbauprodukt 5-HIES. Vor dem Hintergrund des gehäuften Vorkommens endomyokardialer Fibrose bei Menschen in Uganda wurden ernährungsbezogene Experimente durchgeführt. Tierexperimentell konnte bei Meerschweinchen der Nachweis erbracht werden, dass diese unter einer serotoninreichen Mehlbananendiät, einem Grundnahrungsmittel in Uganda, Läsionen entwickeln, die denen der Karzinoidherzerkrankung beim Menschen ähneln. Auch hier fehlen elastische Fasern im plaqueähnlichen fibrösen Gewebe. Bei längerer Exposition konnte das fibröse Gewebe selbst im Myokard nachgewiesen werden (70). Trotz z. T. vierfach höherer Serotoninwerte bei Karzinoidpatienten mit Endokardfibrose gegenüber solchen ohne Endokardfibrose, ist es bisher nicht zweifelsfrei gelungen, einen Schwellenwert für das Auftreten einer Karzinoidherzerkrankung mit den typischen endokardfibrösen Läsionen zu bestimmen (100, 128).

Auch bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten solche mit ausgeprägter Endokardfibrose signifikant höhere Serotonin- und 5-HIES-Werte (beide $p < 0,01$) als diejenigen ohne oder mit nur leichter Endokardfibrose. So lagen die Serotoninwerte bei Patienten mit einer viertgradigen Klappenbeteiligung ca. viermal so hoch wie bei Patienten ohne Klappenveränderungen und die 5-HIES-Werte lagen um den Faktor 10 darüber. Allerdings ließ sich auch in diesem Fall kein Schwellenwert für die Entstehung einer Karzinoidherzerkrankung bestimmen. So hatten im Einzelfall Patienten mit einem Serotoninwert von 2186 ng/ml nur eine leichte Karzinoidherzerkrankung Grad 1 und andere Patienten mit einem Serotoninwert von 595 ng/ml schon eine schwere Karzinoidherzerkrankung vierten Grades.

Möglicherweise ist nicht der systemische Serotoninspiegel für die Ausbildung der Endokardfibrose ausschlaggebend, sondern die lokale Serotoninkonzentration im endokardialen Bereich. Normalerweise ist fast das gesamte zirkulierende Serotonin in sogenannten „dense bodies“ in Thrombozyten gespeichert. Jeder Thrombozyt besitzt durchschnittlich sechs dieser membrangebundenen „dense bodies“, aus denen er das Serotonin durch Exozytose freisetzen kann. Als releasing factor gilt Thrombin (15). Eine Untersuchung von Schuff-Werner (105) aus dem Jahre 1996 belegte, dass durch die Serotoninausschüttung von Thrombozyten - lokal begrenzt - bis zu 100-fach erhöhte Serotoninwerte erreicht werden. Auslöser für die Ausschüttung von Serotonin ist u. a. Thrombin. Insbesondere an Endothelschäden kommt es so zu erhöhten Serotoninwerten. Durch die Oxydation von Serotonin können zytotoxische Serotoninoxidationsprodukte

entstehen, die wiederum selbst Endothelschäden bewirken (86). So liegt bei Karzinoidpatienten möglicherweise die lokale Serotoninkonzentration noch wesentlich über dem schon erhöhten systemischen Serotoninspiegel. Grundsätzlich wäre es daher von Interesse, die lokale Serotoninkonzentration an Stellen erhöhter Turbulenzen und Endokardschäden bei Karzinoidpatienten zu bestimmen.

Strukturelle Ähnlichkeit mit dem Serotonin haben Ergotamin und Methysergide, zwei potente Antimigränemedikamente (s. Abbildung 16). Neben dem vasokonstriktiven Effekt besitzen beide Pharmaka zusätzlich sowohl einen serotoninantagonistischen wie -agonistischen Effekt (35, 44,). Sie wurden in der Langzeittherapie von Migränepatienten eingesetzt. Patienten entwickelten z. T. fibröse Veränderungen, vor allem am valvulären Endokard, die in ihrem Erscheinungsbild den bei der Karzinoidherzerkrankung beobachteten Plaques ähnelten. Neben der Entwicklung von Retroperitoneal- und Pleurafibrosen wurden auch ausgeprägte fibrotische Läsionen an den linkskardialen Klappen beobachtet (44). Ultrastrukturell ist bei diesen methysergidinduzierten Endokardveränderungen eine Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen in einer kollagenen Matrix nachzuweisen. Elastische Fasern sind rar, bzw. fehlen ganz. Auch hierbei werden die Klappensegel von plaqueähnlichem Gewebe ummantelt (44).

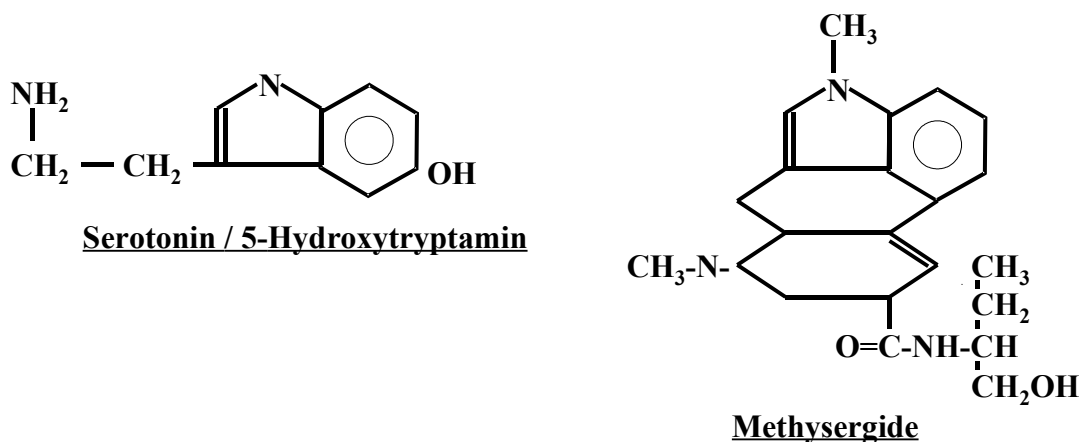


Abbildung 16: Vergleich der Strukturformeln von Serotonin und Methysergide

Möglicherweise spielt auch eine bisher nicht erkannte Autoimmunantwort eine wichtige Rolle. Graham und Parris beobachteten nach Beendigung der Behandlung mit Methysergiden eine Progression der Fibrose bei zwei Patienten (35, 87). Auch Wilkowske (124) beschreibt eine Patientin, die nach vollständiger Primärtumoresektion eines 7 cm großen, nicht metastasierten Ovarialkarzinoids eine fortschreitende Karzinoidherzerkrankung entwickelte, während ihre 5-HIES-Werte wieder im Normalbereich lagen. In diesen Fällen fand also eine Krankheitsprogression statt, obwohl das vermeintlich krankheitsauslösende Agens nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Als weitere proliferationsfördernde Faktoren sind Substanz P und Substanz K bekannt (81). Sie verursachen eine Stimulation der DNA-Synthese in glatten Muskelzellen von Arterien und in Fibroblasten der Haut. Hierbei erwies sich Substanz K als 100 mal potenter im Vergleich zu Substanz P. Platelet derived growth factor (PDGF) reguliert diesen Effekt wahrscheinlich auf ähnliche Art wie auch bei der Wundheilung. Über die Stimulation der Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu Diacylglycerol und Inositoltriphosphat kommt es zu einem intrazellulären Calciumanstieg. Dieser wiederum wird für die Zellproliferation verantwortlich gemacht (81).

1993 fand Waltenberger (122) in fibrotischen Plaques valvuloplastierter Patienten mit Karzinoidherzerkrankung transforming growth factor beta (TGF β). Er war dort wesentlich stärker ausgeprägt, als im „gesunden“ subendothelinalem Herzgewebe derselben Patienten. Produziert wird TGF β von normalen, transformierten und auch embryonalen Zellen, wie z. B. von Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen, Chondrozyten, Leukämiezellen, etc. In mesenchymalen Zellen stimuliert er die Synthese der Hauptmatrixproteine (Kollagene, Proteoglykane etc.) und erhöht die Expression von Matrix-Protein-Rezeptoren (49, 112). In Endothelzellen wird die Angiogenese und die Expression von extrazellulärer Matrix stimuliert (112). In Fibroblasten wird eine verstärkte Glukose- und Aminosäureaufnahme initiiert und eine Verstärkung des Kollagen-Fibronectin-Gerüsts herbeigeführt, was wiederum zu einer Fibrosierung dieser Zellen führt (110). Weiter wirkt TGF β chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen. Die Makrophagen produzieren Zytokine, die daraufhin die Proliferation von Fibroblasten stimulieren.

Auf diese Weise könnte TGF β in Fibroblasten autokrin die Produktion extrazellulärer Matrix beeinflussen (122). Eine Hypothese ist, dass bei der Karzinoidherzerkrankung die Produktion von TGF β in diesen Fibroblasten durch Serotonin und Tachykinine im Sinne der vorher vorgestellten Stimulation der DNA-Synthese ausgelöst wird. Eine weitere Möglichkeit stellt die Infiltration des Gewebes mit TGF β über endokardiale Läsionen dar (81, 107, 122).

Neben der bereits bekannten endokrinen Aktivität des Karzinoidtumors könnte eine bisher unbekannte bzw. in ihrer fibrogenen Wirkung unbekannte Substanz für die Entstehung der Endokardfibrose (mit)verantwortlich sein. Durch die vielen produzierten Hormone wird sie möglicherweise maskiert und wäre somit schwierig zu entdecken. Alles in allem ist es bisher noch nicht gelungen, den die Karzinoidherzerkrankung auslösenden Faktor eindeutig zu identifizieren.

5.6 Karzinoidherzerkrankung und Herzinsuffizienz

Patienten mit einer schweren Karzinoidherzerkrankung Grad 4 hatten zumeist auch eine ausgeprägte Herzinsuffizienz. So lag das mittlere Stadium der Herzinsuffizienz bei einer schweren hämodynamisch relevanten Karzinoidherzerkrankung bei 2,4 gegenüber 0,4 bei Patienten ohne Karzinoidherzerkrankung. Leichte bis mittelschwere morphologische Klappenveränderungen schienen in den meisten Fällen noch keine klinisch bemerkbaren Auswirkungen zu haben. Luftnot trat bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten zumeist erst bei ausgeprägten Befunden mit einer Karzinoidherzerkrankung Grad 4 auf.

5.7 Karzinoidherzerkrankung und linksventrikuläre diastolische Funktion

Bei Patienten mit Karzinoidherzerkrankung kommt es durch die Endokardfibrosierung u. a. zu ultrastrukturellen Veränderungen des Endokards im Sinne von vermehrter Bildung von Kollagenfibrillen, Mikrofibrillen, Myofibroblasten, etc. (30, 35, 77). Diese Veränderungen können durch eine Compliancestörung wahrscheinlich auch zu einer gestörten diastolischen Funktion führen (56). Systematische Untersuchungen zu diesem Thema sind bei Patienten mit Karzinoid bisher noch nicht durchgeführt worden.

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung wurde versucht, mittels des E/A-Verhältnisses (= Verhältnis von passiver Ventrikelfüllung durch den Ventilebenenmechanismus zu aktiver Ventrikelfüllung durch die Vorhofkontraktion) und der IVRT (= linksventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit) eine Aussage über die Häufigkeit diastolischer Funktionsstörungen bei Patienten mit Karzinoid zu machen.

Bei diesen Patienten liegt oft neben der rechtsventrikulären Volumenbelastung und Texturstörung auch eine rechtsventrikuläre Insuffizienz vor, die aufgrund des erhöhten koronarvenösen Drucks die myokardiale Elastizität weiter herabsetzt. Dies äußert sich in einem erhöhten Wert für die E-Welle und einem erniedrigten Wert für die A-Welle bzw. einem erhöhten E/A-Verhältnis (79, 108).

Anzeichen einer diastolischen Funktionsstörung bestanden bei 59% der Patienten in Form eines reduzierten E/A-Verhältnisses oder einer verlängerten IVRT. Das E/A-Verhältnis korrelierte dabei stärker mit dem Grad der Karzinoidherzerkrankung als die IVRT. Da eine ausgeprägte Beziehung zwischen Alter und diastolischen Funktionsparametern besteht, wurden die altersentsprechenden Normalwerte von Mantero et al. (67) verwandt.

Zusätzlich wurden die gemessenen diastolischen Parameter mit den Hormonwerten der Patienten verglichen. Dabei zeigte sich, dass der Serotoninspiegel stärker mit den diastolischen Funktionsparametern korrelierte als die 5-HIES-Werte. Möglicherweise bedeutet dies, dass „instantane“ Hormonspitzenwerte die diastolische Funktion, im Gegensatz zu den Herzklappenveränderungen, deutlicher beeinträchtigen als die vom 5-HIES beschriebenen 24-Stunden Mittelwerte. Da sich außerdem bei 10% aller Patienten trotz erhöhter Serotoninwerte im Serum keine erhöhte Ausscheidung von 5-HIES im 24-Stunden Sammelurin nachweisen lässt, besteht hier eine gewisse diagnostische Lücke (30).

Insgesamt bestand bei deutlich mehr als der Hälfte aller Patienten eine Einschränkung diastolischer Funktionsparameter, die bei hohem Grad der Endokardfibrose am ausgeprägtesten war. Die alleinige Beurteilung von E/A-Verhältnis und IVRT kann

letztlich aber nur eingeschränkte Aussagen bezüglich der diastolischen Funktion liefern. So kann u. a. ein pseudonormales E/A-Verhältnis zum Übersehen diastolischer Funktionsstörungen führen. Aus pragmatischen Gründen wurde in dieser Untersuchung auf ausführlichere diastolische Funktionsanalysen verzichtet. Trotz dieser Einschränkung wäre es wünschenswert, bei Karzinoidpatienten auch die diastolische Funktion in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Bei diastolischen Funktionsstörungen, die nicht im Rahmen eines Karzinoidsyndroms auftreten sind die häufigsten Ursachen Myokardhypertrophien, zumeist auf Grund einer arteriellen Hypertonie und myokardialer Ischämien, wie sie bei allen Arten von Koronarinsuffizienzen auftreten. Auch eine restriktive Kardiomyopathie oder eine Pericarditis constrictiva können Ursache einer diastolischen Dysfunktion sein (108). Eine Pericarditis oder Kardiomyopathie hatte keiner der untersuchten Patienten und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Karzinoidpatienten mit und ohne Hypertonie.

5.8 Progression der Karzinoidherzerkrankung

Untersuchungen zur Entwicklung der Karzinoidherzerkrankung im Krankheitsverlauf liegen nur in wenigen Studien vor (20, 45, 47, 90). Sie gehen von einer Progression der Endokardfibrose bei 25-75 % der Patienten über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren aus, stützen sich aber auf jeweils nur geringe Fallzahlen.

In dieser Arbeit wurden 41 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 27 Monaten beobachtet. Dabei wurde bei der Hälfte der Patienten ein Fortschreiten ihrer Karzinoidherzerkrankung dokumentiert. Am häufigsten und ausgeprägtesten sah man die Progression an der Mitral- und Trikuspidalklappe, die auch die Orte der insgesamt höchsten Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung waren. Bei Patienten mit einer fortschreitenden Endokardfibrose wurden höhere 5-HIES-Werte gemessen als bei Patienten ohne Progression (Median 5-HIES 252 vs. 72 $\mu\text{mol} / 24\text{h}$). Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Denney et al. (20), die ähnliche 5-HIES-Werte bei Patienten mit resp. ohne Progression schildern. Da der 5-HIES-Wert als Abbauprodukt des Serotonins Auskunft über die Serotoninwerte der letzten 24 Stunden gibt, scheint er geeigneter zu sein als die „instantane“ Bestimmung des Serotoninspiegels. Möglicherweise ist auch eine bisher unbekannte Substanz für die Progression verantwortlich, und der erhöhte Serotoninwert spiegelt nur die insgesamt gesteigerte Syntheseleistung des Tumors wieder, ohne direkte Auswirkungen auf die endokardfibrotischen Veränderungen zu haben.

Die Gruppe mit Progression unterschied sich auch durch eine viermal längere Beobachtungszeit (23,4 vs. 5,9 Monate) von der ohne Progression. Wurden Patienten <1

Jahr beobachtet, hatten 1/3 eine Progression, zwischen 1 und 2 Jahren die Hälfte und >2 Jahre alle Patienten. Dies zeigt, wie stark die Anzahl der Patienten mit einer Progression im Laufe der Zeit zunimmt. Außerdem betont es die Wichtigkeit regelmäßiger echokardiographischer Kontrollen, da bei einer Beobachtungsdauer zwischen 1 und 2 Jahren immerhin die Hälfte aller Patienten eine Progression der Karzinoidherzerkrankung aufwiesen.

6 Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden Kriterien für Schweregrade der Karzinoidherzerkrankung festgelegt und die Prävalenz der einzelnen Schweregrade untersucht. Sie umfasst 65 Patienten mit endokrin aktiven Karzinoidtumoren, die über einen Zeitraum von 6,5 Jahren am Klinikum Lahnberge der Philipps-Universität Marburg echokardiographisch beobachtet wurden und in Bezug auf Alter, Geschlecht, Primärtumorlokalisation und Krankheitsdauer eine mit der Literatur vergleichbare Patientengruppe bilden. 85 % der Patienten hatten Lebermetastasen und 52 % ein Karzinoidsyndrom.

Hämodynamisch relevante und mit einer manifesten Herzinsuffizienz einhergehende schwere Klappenveränderungen wurden bei 12 % der Patienten beobachtet. Bei derart ausgeprägten Befunden war zumeist die Trikuspidal- oder Pulmonalklappe betroffen. Patienten mit schweren Herzklappenveränderungen hatten signifikant höhere 5-HIES- und Serotoninwerte als Patienten mit leichten Herzklappenveränderungen ($p < 0,01$). Ein hormoneller Schwellenwert, oberhalb dessen endokardfibrotische Läsionen auftraten, konnte nicht ermittelt werden. Bei Mitberücksichtigung leichter Klappenveränderungen lag die Prävalenz der Karzinoidherzerkrankung bei 88 %. Insgesamt war die Mitralklappe am häufigsten endokardfibrotisch verändert. Dies überrascht, lässt sich aber mit der, in bisherigen Arbeiten unterschätzten, hohen Prävalenz geringgradiger linkskardialer Endokardveränderungen begründen.

In der Literatur wird in Einzelfallberichten bei Patienten mit linkskardialen Veränderungen ein persistierend offenes Foramen ovale beschrieben. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit persistierendem Foramen ovale konnten zwar im Vergleich zu Patienten ohne persistierendes Foramen ovale signifikant höhere 5-HIES-Werte festgestellt werden, aber keine erhöhte Rate linksseitiger Herzklappenveränderungen. Linkskardiale endokavitäre Plaques, d. h. Plaques am parietalen Endokard, wurden aber ausschließlich bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale gefunden.

Im Rahmen der Karzinoidherzerkrankung kann es durch noch nicht endgültig geklärte Vorgänge u. a. zu ultrastrukturellen Veränderungen des Endokards und damit auch zu Compliance-Störungen kommen. Hinweise auf daraus entstehende diastolische Funktionsstörungen ergaben sich bei mehr als der Hälfte der Patienten. Im Zusammenhang mit hohen Hormonwerten und einem hohen Grad der Karzinoidherzerkrankung fand sich auch häufiger eine diastolische Funktionsstörung. Zusätzlich war das Ausmaß der Herzinsuffizienz bei hohen Graden der Karzinoidherzerkrankung ausgeprägter als bei niedrigen.

Neben der Untersuchung der Prävalenz der Endokardfibrose war deren longitudinale Entwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum ein besonderes Anliegen dieser Arbeit. Mehr als die Hälfte aller wiederholt untersuchten Patienten zeigten ein Fortschreiten der Endokardfibrose. Am häufigsten und ausgeprägtesten war dies an Mitralklappen- und Trikuspidalklappen der Fall.

Die hohe Anzahl von Patienten mit einer fortschreitenden Karzinoidherzerkrankung, gekoppelt mit dem häufigen Auftreten von Hinweisen auf eine diastolische Dysfunktion, betont die Wichtigkeit regelmäßiger echokardiographischer Kontrollen bei Patienten mit einem Karzinoidtumor. Je nach endokriner Aktivität und der Tumorlast des jeweiligen Patienten sind Kontrollen in Abständen von 3-12 Monaten sinnvoll.

7Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

TABELLE 1: METAANALYSE DER ERGEBNISSE AUS ZWEI RETROSPEKTIV STATISTISCHEN ARBEITEN VON GODWIN [N=2837] UND MACDONALD [N=356]) (34, 65) SOWIE EINER PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN ARBEIT VON MORGAN [N=135] (75) BZGL. DER LOKALISATION DER PRIMÄRTUMOREN. EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ÜBER DIE GESCHLECHTSVERTEILUNG FANDEN SICH IN NUR EINER DER STUDIEN (34).....XI

TABELLE 2: ENDOKRINE AKTIVITÄT DER KARZINOIDTUMOREN JE NACH ONTOGENETISCHER ZUGEHÖRIGKEIT DER PRIMÄRTUMORLOKALISATION (88).....XII

TABELLE 3: PATHOPHYSIOLOGIE DES KARZINOIDSYNDROMS (16, 82, 88). XIV

TABELLE 4: SEROTONINWERTE BEI KARZINOIDPATIENTEN MIT UND OHNE KARZINOIDHERZERKRANKUNG (100).....XV

TABELLE 5: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI 65 PATIENTEN MIT EINEM FUNKTIONELL AKTIVEN KARZINOID.....XXIII

TABELLE 6: ECHOKARDIOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA IM RAHMEN VON 179 UNTERSUCHUNGEN BEI 65 PATIENTEN.....XXIV

TABELLE 7: PRIMÄRTUMORLOKALISATION BEI 65 KARZINOIDPATIENTEN.....XXV

TABELLE 8: METASTASIERUNGSMUSTER VON 65 PATIENTEN MIT KARZINOID.....XXV

TABELLE 9: ECHOKARDIOGRAPHISCHE SCHWEREGRADEINTEILUNG DES KLAPPENBEFALLS BEI DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG UND KRITERIEN ZUR ABGRENZUNG VON ANDEREN NICHT KARZINOIDTYPISCHEN VERÄNDERUNGEN.....XXVIII

TABELLE 10: STADIUM DER HERZINSUFFIZIENZ ALLER 65 PATIENTEN MIT KARZINOID.....XXX

TABELLE 11: VORKOMMEN VON PATHOLOGISCHEN AUSKULTATIONSBEFUNDEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER KARZINOIDHERZERKRANKUNGXXXII

TABELLE 12: ZUSAMMENHANG VON KARZINOIDHERZERKRANKUNG UND STADIUM DER HERZINSUFFIZIENZ.....XXXIII

**TABELLE 13: M-MODE ERGEBNISSE VON 65 PATIENTEN MIT KARZINOID.
XXXIV**

TABELLE 14: ERGEBNISSEBEI 47 PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEN M-MODE-WERTEN.....XXXV

**TABELLE 15: HÄUFIGKEIT DER JEWEILS AUSGEPRÄGTESTEN
KLAPPENVERÄNDERUNGEN.....XXXVI**

**TABELLE 16: HÄUFIGKEIT UND SCHWEREGRAD DES KLAPPENBEFALLS
NACH HERZKLAPPEN GETRENNT.....XXXVIII**

**TABELLE 17: HÄUFIGKEIT UND AUSMASS DER REGURGITATION AN DEN
JEWEILIGEN HERZKLAPPEN.....XXXIX**

**TABELLE 18: VERGLEICH VON PATIENTEN MIT UND OHNE OFFENES
FORAMEN OVALE IN BEZUG AUF 5-HIES- ($P < 0,05$) UND
SEROTONINWERTE (N. S.).....XLVII**

**TABELLE 19: MUSTER DES KLAPPENBEFALLS BEI ISOLIERTEN RECHTS-
ODER LINKSKARDIALEN MANIFESTATIONEN.....XLVIII**

**TABELLE 20: DARSTELLUNG DIASTOLISCHER FUNKTIONSPARAMETER
BEI 49 PATIENTEN MIT KARZINOID: 1) LINKSVENTRIKULÄRE
ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT (IVRT), 2) QUOTIENT DER
MAXIMALEN EINSTROMGESCHWINDIGKEITEN (E/A VMAX) SOWIE 3)
DAS DAZUGEHÖRIGE GESCHWINDIGKEITSZEITINTEGRAL (E/A VTI)
XLIX**

**TABELLE 21: DARSTELLUNG DIASTOLISCHER FUNKTIONSPARAMETER
BEI 15 PATIENTEN MIT UND 34 PATIENTEN OHNE HYPERTONIE:
1) LINKSVENTRIKULÄRE ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT
(IVRT), 2) QUOTIENT DER MAXIMALEN
EINSTROMGESCHWINDIGKEITEN (E/A VMAX) SOWIE 3) DAS
DAZUGEHÖRIGE GESCHWINDIGKEITSZEITINTEGRAL (E/A VTI)XLIX**

**TABELLE 22: DARSTELLUNG DES ANTEILS VON PATIENTEN MIT
PATHOLOGISCHEN DIASTOLISCHEN FUNKTIONSPARAMETERN FÜR
LINKSVENTRIKULÄRE ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT (IVRT),
QUOTIENT DER MAXIMALEN EINSTROMGESCHWINDIGKEITEN (E/A
VMAX) UND DAS DAZUGEHÖRIGE GESCHWINDIGKEITSZEITINTEGRAL
(E/A VTI).....L**

**TABELLE 23: DIASTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER BEI
UNTERSCHIEDLICHEN SCHWEREGRADEN DER
KARZINOIDHERZERKRANKUNG UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON LINKSVENTRIKULÄRER
ISOVOLUMETRISCHER RELAXATIONSZEIT (IVRT), QUOTIENT DER**

MAXIMALEN EINSTROMGESCHWINDIGKEITEN (E/A VMAX) UND DEM DAZUGEHÖRIGEN GESCHWINDIGKEITSZEITINTEGRAL (E/A VTI)LI

TABELLE 24: DARSTELLUNG DIASTOLISCHER FUNKTIONSPARAMETER IN ABHÄNGIGKEIT UNTERSCHIEDLICH HOHER 5-HIES-WERTE FÜR 1) LINKSVENTRIKULÄRE ISOVOLUMETRISCHE RELAXATIONSZEIT (IVRT), 2) QUOTIENT DER MAXIMALEN EINSTROMGESCHWINDIGKEITEN (E/A VMAX) SOWIE 3) DAS DAZUGEHÖRIGE GESCHWINDIGKEITSZEITINTEGRAL (E/A VTI).....LII

TABELLE 25: MAXIMALER GRAD DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG JE PATIENT UND KORRESPONDIERENDE HORMONWERTE.....LIII

TABELLE 26: AUSMASS DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG AN DEN JEWEILIGEN HERZKLAPPEN UND KORRESPONDIERENDE HORMONWERTE.....LIV

TABELLE 27: PROGRESSION DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG AN TRIKUSPIDALKLAPPE (TV), PULMONALKLAPPE (PV), MITRALKLAPPE (MV) UND AORTENKLAPPE (AOV).....LVI

TABELLE 28: M-MODE NORMALWERTE (53).....XCIV

TABELLE 29: ALTERSABHÄNGIGE NORMALWERTE DIASTOLISCHER FUNKTIONSPARAMETER (67).....XCIV

Abbildungen

ABBILDUNG 1: MODELL DES SEROTONINMETABOLISMUS IN DER LUNGE VON PICKETT ET AL. (91).....XV

ABBILDUNG 2: PRÄDILEKTIONSSTELLEN DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG IN ANLEHNUNG AN ROSS ET AL. (102).....XIX

ABBILDUNG 3: VERTEILUNGSMUSTER DER DURCHGEFÜHRTEN ECHOKARDIOGRAPHIEN.....XXIV

ABBILDUNG 4: M-MODE-BILD EINES PATIENTEN MIT KARZINOIDHERZERKRANKUNG. ABGEBILDET SIND RECHTER VENTRIKEL (RV), LINKER VORHOF (LA) UND LINKSVENTRIKULÄRER AUSFLUSSTRAKT (LVOT). ECHOREICH IMPONIERT DIE AUSGEPRÄGTE ENDOKARDFIBROSE IMBEREICH DES RECHTEN VENTRIKELS.....XXXV

ABBILDUNG 5: IN DER APIKALEN VIERKAMMEREbene IST DIE TRIKUSPIDALKLAPPE (TV) IM BILD LINKS UND DIE MITRALKLAPPE (MV) RECHTS ZU ERKENNEN. MAN SIEHT DEN STARKEN ENDOKARDFIBROTISCHEN BEFALL DER TRIKUSPIDALKLAPPE MIT

FAST KOMPLETTER STARRE DER DARGESTELLTEN SEGEL. WÄHREND SICH DIE MITRALKLAPPE NORMAL DIASTOLISCH ÖFFNET UND SYSTOLISCH SCHLIESST, VERHARRT DIE TRIKUSPIDALKLAPPE SOWOHL DIASTOLISCH (ABB. 5A) ALS AUCH SYSTOLISCH (ABB. 5B) IN HALBGEÖFFNETER POSITION. DIE KLAPPENSEGEL SIND VERDICKT UND VERPLUMPT IM SINNE EINER KARZINOIDHERZERKRANKUNG GRAD 4.....XXXVII

ABBILDUNG 6A): TRANSTHORAKALE DARSTELLUNG DES LINKEN VORHOFES (LA) UND LINKEN VENTRIKELS (LV) IM APIKALEN 2-KAMMERBLICK. ES ZEIGT SICH DER BEFUND EINER LEICHT ENDOKARDFIBROTISCH VERÄNDERTEN MITRALKLAPPE, VOR ALLEM MIT EINER VERDICKUNG DES VORDEREN MITRALSEGELS (AML) AUF CA. 3MM, IM SINNE EINER KARZINOIDHERZERKRANKUNG GRAD 2. ABB. 6B): FARBDOPPLERBILD EINER MINIMALEN HÄMODYNAMISCH NICHT WIRKSAMEN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ GRAD 1 IN DER APIKALEN VIERKAMMEREbene. DIE RÜCKFLUSSFLÄCHE REICHT WENIGER ALS 25 % IN DEN LINKEN VORHOF (LA) HINEIN. ABB. 6C): DAS TRANSTHORAKAL AUFGENOMMENE BILD ZEIGT DIE BEIDEN AV-KLAPPEN (MITRALKLAPPE IM BILD RECHTS UND TRIKUSPIDALKLAPPE LINKS) IN DER APIKALEN VIERKAMMEREbene WÄHREND DER DIASTOLE. AUF DER RECHTEN BILDSEITE ERKENNT MAN U. A. OBEN DEN LINKEN VENTRIKEL (LV) UND UNTEN DEN LINKEN VORHOF (LA). DAZWISCHEN IST DIE MITTELGRADIG ENDOKARDFIBROTISCH VERÄNDERTE MITRALKLAPPE ZU ERKENNEN. INSBESONDERE DAS VORDERE MITRALSEGEL (AML) IST MIT 7 MM DEUTLICH VERDICKT, IM SINNE EINER KARZINOIDHERZERKRANKUNG GRAD 3. ABB. 6D): FARBDOPPLERBILD EINER GERINGEN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ GRAD 2. DIE RÜCKFLUSSFLÄCHE REICHT CA. 25 – 45 % IN DEN LINKEN VORHOF (LA) HINEIN.....XXXVII

ABBILDUNG 7A): TRANSTHORAKALE DARSTELLUNG VON RECHTEM VENTRIKEL (RV) UND VORHOF (RA) SOWIE LINKEM VENTRIKEL (LV) UND VORHOF (LA) IN DER APIKALEN VIERKAMMEREbene. DIE TRIKUSPIDALKLAPPE (TV) IST IM SINNE EINER KARZINOIDHERZERKRANKUNG GRAD 4 VERDICKT, GESCHRUMPT, VERPLUMPT AUCH IN DER SYSTOLE STARR GEÖFFNET (S. PFEIL). DER RECHTE VORHOF (RA) IST DEUTLICH DILATIERT. ABB 7B): DARSTELLUNG DES FARBCODIERTEN DOPPLERSPEKTRUMS DES TRIKUSPIDALEN EINSTROMS IN DER APIKALEN VIERKAMMEREbene. DEUTLICH SIND DIE POSTSTENOTISCHEN TURBULENZEN AUSZUMACHEN. ABB 7C): IM SPEKTRALDOPPLER DES GLEICHEN PATIENTEN MISST MAN AN DER STENOTISCH VERÄNDERTEN TRIKUSPIDALKLAPPE EINEN MAX. GRADIENTEN VON 12 MM HG UND EINEN MITTLEREN GRADIENTEN VON 5 MM HG. DIE MITTELS DRUCKABFALLHALBWERTSZEIT ERRECHNETE TRIKUSPIDALKLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE BETRÄGT 0,9 CM².....XXXIX

ABBILDUNG 8:HÄUFIGKEIT VON STENOSEN AN TRIKUSPIDALKLAPPE (TV), PULMONALKLAPPE (PV), MITRALKLAPPE (MV) UND AORTENKLAPPE (AOV).....XL

ABBILDUNG 9A: TRANSTHORAKALE DARSTELLUNG DES RECHTSVENTRIKULÄREN AUSFLUSSTRAKTS (RVOT), DES TRUNCUS PULMONALIS (PA) MIT DER ENDOKARDFIBROTISCH VERÄNDERTEN PULMONALKLAPPE DAZWISCHEN. LINKS DANEBEN DIE AORTA ASCENDENS IM QUERSCHNITT (AO). DAS BILD ZEIGT DEUTLICH DIE ENDOKARDFIBROTISCH BEDINGTE ERHEBLICHE VERDICKUNG DER PULMONALKLAPPENTASCHE, DIE SELBST HIER WÄHREND DER SYSTOLE WEIT IN DAS LUMEN DER WURZEL DES TRUNCUS PULMONALIS HINEINRAGEN UND HÄMODYNAMISCH EINE FLUSSBEHINDERUNG IM SINNE EINER PULMONALKLAPPENSTENOSE MIT EINEM DRUCKGRADIENTEN VON 50 MMHG DARSTELLEN.

ABB. 9B): DIE ABBILDUNG ZEIGT DEN BEFUND EINER AUSGEPRÄGTEN PULMONALSTENOSE IM FARBCODIERTEN ZWEIDIMENSIONALEN ECHOKARDIOGRAMM. DEUTLICH SIND DIE AUSGEPRÄGTEN TURBULENZEN ZU SEHEN. ANHAND DES FARBUMSCHLAGES ERKENNT MAN HIER DIE POSTSTENOTISCHE STRÖMUNGSBESCHLEUNIGUNG.

ABB. 9C): ABBILDUNG EINER HÄMODYNAMISCH BEDEUTSAMEN PULMONALSTENOSE IM SPEKTRALDOPPLER. BEI ANSCHALLUNG IN DER LINKSPARASTERNALEN QUERACHSENEBENE FINDET SICH EINE VOM SCHALLWANDLER WEG GERICHTETE UND DAHER IN DER DARSTELLUNG NACH UNTEN AUFGEZEICHNETE FLUSSBESCHLEUNIGUNG AUF 2,5 M/SEC. ENTSPRECHEND EINEM MAXIMALEN INSTANTANEN GRADIENTEN AN DER PULMONALKLAPPE VON 25 MM HG. BEI DIESEM PATIENTEN BESTAND GLEICHZEITIG EIN BEFALL DER TRIKUSPIDALKLAPPE MIT HOCHGRADIGER INSUFFIZIENZ UND EBENFALLS HOCHGRADIGER STENOSE. DADURCH FÄLLT DER STENOSEGRADIENT AN DER PULMONALKLAPPE GERINGERAUS, TROTZ SCHWERER HÄMODYNAMISCHER BEEINTRÄCHTIGUNG DES PATIENTEN.....XLII

ABBILDUNG 10A): TRANSTHORAKALE DARSTELLUNG DES RECHTEN VORHOFES (RA), RECHTEN VENTRIKELS (RV) UND DER TRIKUSPIDALKLAPPE (TV). ES ZEIGT SICH EIN STARKER BEFALL DES PARIETALEN ENDOKARDS MIT MULTIPLER ENDOKARDFIBROTISCHER KARZINOIDPLAQUE ZWISCHEN 4 - 8 MM DICKE. AUSSERDEM SIND DIE TRIKUSPIDALKLAPPENSEGEL IM RAHMEN DER ENDOKARDFIBROTISCHEN DEGENERATION DEUTLICH VERDICKT, GESCHRUMPT, VERKÜRZT UND KOMPLETT STARR.

ABB. 10B): DIE ABBILDUNG ZEIGT DEN LINKEN VENTRIKEL (LV) UND LINKEN VORHOF (LA) IN DER APIKALEN VIERKAMMERESENEBENE. RECHTER VENTRIKEL UND RECHTER VORHOF SIND NICHT KOMPLETT DARGESTELLT. APIKOSEPTAL IM LINKEN VENTRIKEL ERKENNT MAN ZWEI ENDOKARDFIBROTISCHE KARZINOIDPLAQUES KLEINER 4 MM DICKE (S. PFEIL) IM SINNE EINES INTERMEDIÄREN BEFALLS DES ENDOKAVITÄREN ENDOKARDS.....XLIII

ABBILDUNG 11: AUSMASS UND VERTEILUNG FIBROTISCHER LÄSIONEN IM BEREICH DES ENDOKAVITÄREN ENDOKARDS.....XLIII

ABBILDUNG 12: VALVULÄRE LÄSIONEN BEI 5 PATIENTEN MIT PERSISTIERENDEM FORAMEN OVALE AN TRIKUSPIDALKLAPPE (TV),

PULMONALKLAPPE (PV), MITRALKLAPPE (MV) UND AORTENKLAPPE (AOV).....XLIV

ABBILDUNG 13: AUSMASS UND VERTEILUNG FIBROTISCHER LÄSIONEN DES ENDOKAVITÄREN ENDOKARDS IM BEREICH VON RECHTEM VORHOF (RA), LINKEM VORHOF (LA), RECHTEM VENTRIKEL (RV) UND LINKEM VENTRIKEL (LV) BEI 5 PATIENTEN MIT OFFENEM FORAMEN OVALE.....XLV

ABBILDUNG 14: GRAD DER KARZINOIDHERZERKRANKUNG BEI 15 PATIENTEN MIT ISOLIERT LINKSKARDIALER ENDOKARDFIBROSE XLVIII

ABBILDUNG 15: HORMONWERTE BEI LEICHTER (°2), MITTELSCHWERER (°3) UND SCHWERER (°4) ENDOKARDFIBROSELIV

ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER STRUKTURFORMELN VON SEROTONIN UND METHYSERGIDE.....LXIX

ABBILDUNG 17: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER M-MODE-REGISTRIERUNG. ENGEZEICHNET SIND DIE IN DIESER ARBEIT ERMITTELTEN PARAMETER.....XCIV

8Literaturverzeichnis

- 1 Anderson AS, Krauss D, Korcarz D, Lang RM: Images in cardiovascular medicine: Carcinoid heart disease. *Circulation*, 1996; 93: 187-188
- 2 Arnold R, Benning R, Neuhaus C, Rolwage M, Trautmann ME: Gastroenteropancreatic endocrine tumors: Effect of somatostatin on tumor growth. *Metabolism* 1992; 41: 116-118
- 3 Arnold R, Frank M, Kajdan U: Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: The place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994; 55: 107-113
- 4 Attar S, Miller JE, Hankins J: Bronchialadenoma: A review of 51 patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 126-132
- 5 Bernheimer B: Cardiac changes in argentaffin matosis. *Acta path. et microbiol* 1958; 44: 128-132
- 6 Björck G, Axen O, Thörson A: Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiology. *Am Heart J* 1952; 44: 143-148
- 7 Blick RD, Zoghbi WA, Lawry GM, Verani MS: Carcinoid heart disease presenting as right to left shunt and congestive heart failure: Successful surgical treatment. *Am Heart J* 1988; 115: 201-203
- 8 Bradley TR: Nature of the lungenzymes which inactivates serum vasoconstrictor. *Nature*, London 1950; 166: 911-912
- 9 Bukowski RM, Johnson KG, Peterson RF, Stephens RL, Rivkin SE, Neiland B, Costanzi JH: A phase II trial of combination chemotherapy in patients with carcinoid tumors. A southwest oncology group study. *Cancer* 1987; 60: 2891-2895
- 10 Callahan JA: Echocardiographic features of carcinoid heart disease. *Am J. Cardiol* 1982; 50: 762-768
- 11 Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G: Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994; 55: 11-23
- 12 Codd JE, Drozda J, Merjavy J: Palliation of carcinoid heart disease. *Arch Surg* 1987; 122: 1076-1077

- 13 Conlon JM, Deacon CF, Richter G, Stöckmann F, Creutzfeldt W: Circulating tachykinins (substance P, neurokinin A, neuropeptide K) and the carcinoid flush. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 97-105
- 14 Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK: Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 410-416
- 15 Costa JL, Reese TS, Murphy DL: Serotonin storage in platelets: Estimation of storage-packet size. *Science* 1974; 183: 537-538
- 16 Creutzfeldt W: Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994; 55: 3-10
- 17 Creutzfeldt W, Stöckmann F: Carcinoid and carcinoid syndrome. *Am J Med* 1987; 82: 4-16
- 18 Darby C, Sinclair M, Westaby S: Treatment of malignant bronchial carcinoid affecting the mediastinum and left atrium by radical two stage resection with cardiopulmonary bypass and somatostatin infusion. *Br Heart J* 1990; 63: 55-57
- 19 Davies MK, Lowry PJ, Littler WA: Cross sectional echocardiographic feature in carcinoid heart disease. A mechanism for tricuspid regurgitation in this syndrome. *Br Heart J* 1984; 51: 355-357
- 20 Denney WD, Kemp WE Jr, Anthony LB: Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Cardiol* 1998; 32: 1017-1022
- 21 Dingerkus H, Völler H, Schröder K, Dißmann R, Henning L, Agrawal R, Linderer T, Wiedenmann B: Endokardfibrose bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Dtsch Med Wschr* 1994; 119: 647-652
- 22 DiSesa VJ, Mills RM Jr, Collins JJ Jr: Surgical management of carcinoid heart disease. *Chest* 1985; 88: 789-791
- 23 Döbrönte Z, Stockert A, Vegh G, Varga L: Treatment of carcinoid syndrome with a somatostatin analogue. *Orv Hetil* 1992; 133: 731-734
- 24 Egashira T, Waddell WJ: Histochemical localization of monoamine oxidase in whole-body, freeze-dried mice. *Histochem J* 1984; 16: 919-929

-
- 25 Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglas HO: Streptozocin plus 5-fluorouracil versus doxorubicin-therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1255-1259
 - 26 Erbel R, Kneissl GD: Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie. *Z. Kardiol* 1997; 86: 387-403
 - 27 Erspamer V: Il sistema cellulare enterocromaffine e Penteramina. *Rendiconti Scientifici Farmitalia* 1954: 1-12
 - 28 Falkmer S, Martensson H, Nobin A, Sundler F: Peptide hormones in various types of gastro-entero-pancreatic tumors: Immunohistochemical patterns and evolutionary background. Bresciani F, King RJB, Lippman ME, Namer M, Raynaud JP: *Progress in cancer research and therapy*. Vol 31. New York: Raven Press 1984; 597-611
 - 29 Fehske W, Omran H, Manz M, Kohler J, Hagendorff A, Luderitz B: Color-coded Doppler imaging of the vena contracta as a basis for quantification of pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994; 73: 268-274
 - 30 Feldmann JM: The carcinoid syndrome. *Endocrinologist* 1993; 3: 129-135
 - 31 Ferrans VJ, Roberts WC: The carcinoid endocardial plaque, an ultrastructural study. *Hum Pathol* 1976; 7: 387-409
 - 32 Fine SN, Gaynor M, Isom OW, Dannenberg AJ: Carcinoid tumor metastatic to the heart. *Am J Med* 1990; 89: 690-692
 - 33 Forman MB, Byrd BF, Oates JA, Robertson RM,: Two dimensional echocardiography in the diagnosis of carcinoid heart disease. *Am Heart J* 1984; 107: 492-496
 - 34 Godwin JD: Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569
 - 35 Graham JR: Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci* 1967; 254: 23-34
 - 36 Graham-Smith DG: The carcinoid syndrome. *Am J Cardiol* 1968; 21: 376-387
 - 37 Grant SCD, Scarffe JH, Levy RD, Brooks NH: Failure of balloon dilatation of the pulmonary valve in carcinoid pulmonary stenosis. *Br Heart J* 1992; 67: 450-453

- 38 Green M, Oratz MD, Muggia FM : Carcinoid syndrome from a tumor of Meckel's diverticulum. *Am J Med* 1987; 83: 184-186
- 39 Greenberg RS, Baumgarten DA, Clark WS, Isacson P, McKeen K: Prognostic factors for gastrointestinal and bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1987; 60: 2476-2483
- 40 Greminger P, Hess OM, Müller AE, von Segesser L, Schneider J, Sutsch G, Siegenthaler W, Heitz PH: Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumor causing unilateral left-sided carcinoid heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 128-133
- 41 Grollier G, Huret B, Commeau P, Potier JC: Heart involvement in carcinoid syndrome. *Presse Med* 1986; 15(28): 1323-1325
- 42 Hajarizadeh H, Ivancev K, Mueller CR, Fletcher WS, Woltering EA: Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumors with intra-arterial chemotherapy / chemoembolisation combined with octreotide acetate . *Am J Surg* 1992; 163: 479-483
- 43 Hamid SK, Haris DF : Hypertension following valve replacement surgery in carcinoid heart disease. *Anaesthesia* 1992; 47: 490-492
- 44 Hauck AJ, Edwards WD, Danielson GK, Edwards WD, Danielson GK, Mullany CJ, Bresnahan DR: Mitral and aortic valve disease associated with ergotamin therapy for migraine. Report of two cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 62-64
- 45 Himmelmann RB, Schiller NB : Clinical and echocardiographic comparison of patients with a carcinoid syndrome with and without carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 347-352
- 46 Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE: Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J* 1991; 12: 55-60
- 47 Howard RJ, Drobac M, Rider WD, Keane TJ, Finlayson J, Silver MD, Wigle ED, Rakowski H: Carcinoid diagnosis by two dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 66: 1059-1064
- 48 Hussain A, Young ET, Young ET, Greaves JD, Hammond PJ, Hughes JMB, Wallis SC, Bloom SR: Intrapulmonary shunting causing hypoxaemia in a case of carcinoid syndrome. *Clinical endocrinology* 1994; 41: 535-537

-
- 49 Ibelgauft, H: Lexikon Zytokine. Medikon Verlag München 1992; 218-223
- 50 Isler P, Hedinger C: Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose - ein eigenartiger Symptomenkomplex? Schweiz med Wchschr 1953; 83: 4-7
- 51 James TN: A cardiogenic hypertensive chemoreflex. Anesth Analg 1989; 69: 633-646
- 52 Knott-Craig CJ, Schaff HV, Mullany CJ, Kvols LK, Moertel CG, Edwards WD, Danielson GK: Carcinoid disease of the heart. Surgical management of ten patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 475-481
- 53 Köhler E: Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik. Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik, 6. Auflage Enke Verlag 1996, 110-111
- 54 Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG: Treatment of malignant carcinoid syndrome; evaluation of a long acting somatostatin analogue. N Engl J Med 1986; 315: 663-666
- 55 Lachter JH, Lavy A, Eidelmann S: Right heart failure as the sole presentation of carcinoid syndrome. Int J Cardiol 1989; 25: 129-130
- 56 Le Metayer P, Constans J, Bernard N, Roudaut R, Pellegrin JL, Lacoste D, Beylot J, Leng B, Conri C, Warin JF: Carcinoid heart disease: two cases of left heart involvement diagnosed by transthoracic and transoesophageal echocardiography. Eur Heart J 1993; 14: 1721-1723
- 57 Loftus JP, van Heerden JA: Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. Adv Surg 1995; 28: 317-336
- 58 Lubarsch O: Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. Virchow Arch 1888; 3: 280-317
- 59 Lundin L: Surgical treatment of carcinoid heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 552-561
- 60 Lundin L: Carcinoid heart disease. A cardiologist's viewpoint. Acta Oncol 1991; 30: 499-502

- 61 Lundin L, Andren B, Öberg K: Transoesophageal echocardiography improves the diagnostic value of cardiac ultrasound in patients with carcinoid heart disease. *Br Heart J* 1990; 64: 190-194
- 62 Lundin L, Funa K, Hansson HE, Wilander E, Öberg K: Histochemical and immunohistochemical morphology of carcinoid heart disease. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 73-77
- 63 Lundin L, Norheim I, Landelius J, Öberg K, Theodorsson-Norheim E: Carcinoid heart disease: Relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound and detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988 ; 77: 264-269
- 64 Lundin L, Öberg K, Landelius J, Hansson HE, Wilander E, Theodorsson E: Plasma atrial natriuretic peptide in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 969-972
- 65 MacDonald RA: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am J Med* 1956; 21: 867-878
- 66 MacDonald RA, Robbins SL: Pathology of the heart in the carcinoid syndrome. *Arch Pathol* 1957; 63: 103-112
- 67 Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Giagnoni E, Lippolis A, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Ornaghi M, Pepi M, Pezzano A: Left ventricle diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J* 1995; 16: 94-105
- 68 Marty V, Borrás X, Carreras F: Longterm results in patients with tricuspid prosthesis . *Ref Esp Cardiol* 1990; 43: 67-71
- 69 Masson P: Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol* 1928; 4: 181-212
- 70 Mc Kinney, Crawford MA: Fibrosis in guinea pig diet produced by plantain diet. *Lancet* 1965; 880-882
- 71 Miller JD: Carcinoid syndrome and the APUD concept. *Seminars in Anesthesia* 1987; 3: 228-237
- 72 Millmann S : Tricuspid insufficiency and pulmonary stenosis complicating carcinoid of the intestine with metastases to the liver. *Am Heart J* 1943; 25: 391-398

-
- 73 Miyatake K, Okamoto M, Okamoto M, Kinoshita N, Otha M, Kozuka T, Sakakibara H, Nimura Y: Evaluation of tricuspid regurgitation by pulsed doppler and two dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 66: 777-784
- 74 Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901-912
- 75 Morgan JG, Marks C, Hearn D: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1974; 180: 720-727
- 76 Moss SF, Lehner PJ, Gilbey SG, Kennedy A, Hughes JMB, Bloom SR, Hodgson HJF: Pleural involvement in the carcinoid syndrome. *QJ Med* 1993; 86: 49-53
- 77 Müller HG, Siebenmann RE: Ultrastruktur der Endokardveränderungen beim Carcinoidsyndrom. *Virchow Arch* 1981; 391: 33-44
- 78 Mullins PA, Hall JA, Shapiro LM: Balloon dilatation of tricuspid stenosis caused by carcinoid heart disease. *Br Heart J* 1990; 63: 249-250
- 79 Muscholl M, Dennig K, Kraus F, Rudolph W: Echokardiographische und dopplerechokardiographische Charakterisierung der linksventrikulären diastolischen Funktion. *Herz* 1990; 15: 377-392
- 80 Neustein SM, Cohen E, Reich D, Kirschner P: Transoesophageal echocardiography and the intraoperative diagnosis of left atrial invasion by carcinoid tumour. *Can J Anaesth* 1993; 40 : 664-666
- 81 Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ: Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature* 1985; 315: 61-63
- 82 Norheim I, Öberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, Wide L, Wilander E: Malignant carcinoid tumors: An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115-125
- 83 Öberg K, Eriksson B: The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Br J Haematol* 1991; 79: 74-77
- 84 Öberg K, Norheim I, Theodorsson E, Ahlmann H, Lundqvist G, Wide L: The effects of octreotide on basal and stimulated hormone levels in patients with carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 796-800

- 85 Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol 1907, 1: 426-429
- 86 Owolabi OA, Wilson C, Molyneux DH, Penreath VW: Trypanocidal effects of catecholamines and indolealkylamines. Ann Trop Med Parasitol 1990; 84: 127-131
- 87 Parris TM, Panidis IP, Ross J, Mintz GS: Doppler echocardiographic findings in rheumatic tricuspid stenosis. Am J Cardiol 1987; 60: 1414-1416
- 88 Pavel M, Hensen J: Klinische Gastroenterologie, 3. Auflage 1996, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 711-714, 988-998, 1025-1035
- 89 Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 1969; 17: 303-313
- 90 Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, Kvols LK: Carcinoid heart disease clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation 1993; 87: 1188-1196
- 91 Pickett RD, Anderson MW, Orton TC, Eling TE: The pharmacodynamics of 5-hydroxytryptamine uptake and metabolism by the isolated perfused rabbit lung. J Pharmacol Exp Ther 1975; 194: 545-553
- 92 Pitcher D, Fletcher P, Laszlo G, Keen G, Rees JR: Onset of right-to-left shunting through a foramen ovale in a 70-year-old woman: successful surgical treatment. Eur Heart J 1986; 7: 541-544
- 93 Ponte E, Valente M, Melato M: Carcinoid cardiopathy. A study of 40 cases. Minerva Cardioangiol 1994; 42: 21-25
- 94 Ranson WB: A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 1890; 1020-1022
- 95 Reid CL, Chandraratna PAN, Pitha JV, Rahimtoola SH: Echocardiographic features of carcinoid heart. Am Heart J 1984; 107: 801-803
- 96 Rickaby DA, Dawson CA, Maron MB: Pulmonary inactivation of serotonin and site of pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1980; 48: 606-612

-
- 97 Ridker PM, Chertow GM, Karlson EW, Neish AS, Schoen FJ: Bioprosthetic tricuspid valve stenosis associated with extensive plaque deposition in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 1996; 6: 1835-1838
 - 98 Roberts WC, Sjoerdesma A: The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome (carcinoid heart disease). *Am J Med* 1964; 36: 5-34
 - 99 Robiolo PA, Rigolin VH, Harrison JK, Lowe JE, Moore JO, Bashore TM, Feldmann JM: Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 485-488
 - 100 Robiolo PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, Feldmann JM: Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-795
 - 101 Rodriguez-Roisin R, Agusti-AG, Roca-J: The hepatopulmonary syndrome, new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902
 - 102 Ross EM, Roberts WC: The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985; 79: 339-354
 - 103 Schiller VL, Fishbein MC, Fischbein MC, Siegel RJ: Unusual cardiac involvement in carcinoid syndrome. *Am Heart J* 1986; 6: 1322-1323
 - 104 Scholte AJ: Ein Fall von Angioma teleangiectaticum cutis mit chronischer Endokarditis und malignem Dünndarmcarcinoid. *Beitr path Anat* 1931; 86: 440-445
 - 105 Schuff-Werner P, Splettströsser W, Schmidt F, Huether G: Serotonin acts as a radical scavenger and is oxidized to a dimer during the respiratory burst of human mononuclear and polymorphonuclear phagocytes. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 477-484
 - 106 Schweizer W, Gloor F, Bertrab R, Gloor F, v. Bertrab R, Dubach UC: Carcinoid heart disease with left-sided lesions. *Circulation* 1964; 29: 253-257
 - 107 Seuwen K, Magnaldo I, Pouyssegur J: Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5-HT-receptors coupled to a g-protein. *Nature* 1988; 335: 254-256

- 108 Sitzler G, Stäblein A, Böhm M: Übersichten: Diastolische Dysfunktion des Herzens, eine häufig übersehene Ursache der chronischen Herzinsuffizienz. Dtsch med Wschr 1996; 121: 70-76
- 109 Sjoerdsma A, Weissbach H, Terry LL, Udenfriend S: Further observation on patients with malignant carcinoid. Am J Med 1957; 23: 5-15
- 110 Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assioan RK: Transforming growth factor β : Biological function and chemical structure. Science 1986; 233: 532-534
- 111 Taquari PC, Boulin DJ, Davies CL: Simplified determination of serotonin in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. Clin Chem 1984; 30: 131- 135
- 112 Testa U: Transforming growth factor-beta. Du pont Biotech Update 1994; 9: 5-7
- 113 Thorson A, Björck G, Björkman G, Waldenström J: Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to the liver, valvular disease of the heart, peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis. A clinical and pathologic syndrome. Am Heart J 1954; 6: 795-817
- 114 Thorvinger B, Lundstedt C, Martensson H : Chest radiography in the carcinoid syndrome. Acta Radiol 1987; 28: 49-51
- 115 Tobes MC, Jaques SC, Wieland DM, Sisson JC: Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. J Nucl Med 1986; 26: 897-906
- 116 Topol EJ, Fortuin NJ : Coronary artery spasm and cardiac arrest in carcinoid heart disease. Am J Med 1984; 77: 950-952
- 117 Tornebrandt K, Eskilsson J, Noben A : Heart involvement in metastatic carcinoid disease. Clin Cardiol 1986; 9: 13-19
- 118 Wahlund KG , Edlen B: Simple and rapid determination of 5-hydroxyindole-3-acetic acid in urine by direct injection on a liquid chromatographic column. Clin Chim Acta 1981; 110: 71-77
- 119 Waldenström J, Ljungberg E: Studies on the functional circulatory influence from metastasizing carcinoid (argentaaffine, enterochromaffine) tumours and their possible relation to enteramine production. Acta Med Scand 1955; 152: 293-311

-
- 120 Waller BF, Howard J, Fess S: Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation-- part 2. Clin Cardiol 1995; 18: 167-174
- 121 Waller BF, Howard J, Fess S: Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation-- part 1. Clin Cardiol 1995; 18: 97-102
- 122 Waltenberger J, Lundin L, Öberg K, Wilander E, Miyazono K, Heldin CH, Funa K: Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. Am J Pathol 1993; 142: 71 -78
- 123 Watson JT, Badner NH, Ali MJ: The prophylactic use of octreotide in a patient with ovarian carcinoid and valvular heart disease. Can J Anaesth 1990; 37: 798-800
- 124 Wilkowske MA, Hartmann LC, Mullany CJ, Behrenbeck T, Kvols LK: Progressive carcinoid heart disease after resection of primary ovarian carcinoid. Cancer 1994; 73: 1889-1891
- 125 Woods HF, Smith JAR: Small bowel carcinoid tumors. World J Surg 1985; 9: 921-929
- 126 Yoshinaga KR, Yamaguchi K, Abe K, Inoue T, Mishima Y: Production of immunoreactive atrial natriuretic polypeptide in neuroendocrine tumor. Cancer 1994; 73: 1292-1296
- 127 Yun D, Heywood JT: Metastatic carcinoid disease presenting solely as high-output heart failure. Ann Intern Med 1994; 120: 45-46
- 128 Zinner MJ, Yeo CJ, Jaffe BM: The effect of carcinoid levels of serotonin and substance P on hemodynamics. Ann Surg 1984; 197-204

9 Echokardiographische Normalwerte

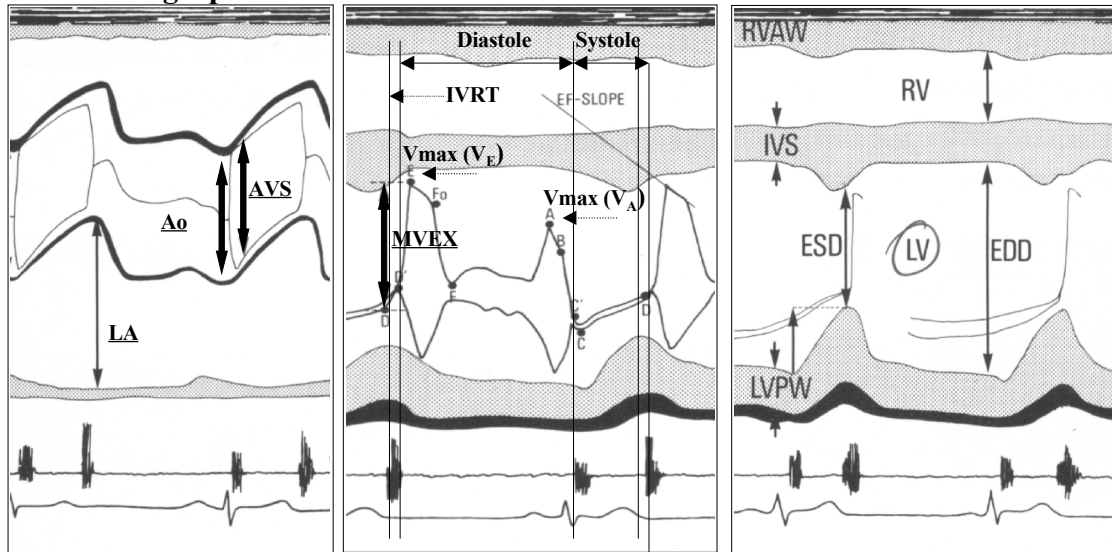


Abbildung 17: Schematische Darstellung einer M-Mode-Registrierung. Eingezeichnet sind die in dieser Arbeit ermittelten Parameter.

echokardiographischer Parameter	Normalwert
LA [mm]	20-40 mm
RVDd [mm]	20-30 mm
IVSd [mm]	7-12 mm
LVPWd [mm]	7-12 mm
LVEdd [mm]	40-56 mm
LVEsd [mm]	24-41 mm
LVFS [%]	25-45 %
MVEX [mm]	17-25 mm
MVEF [mm/sec]	> 70 mm/sec
AVS [mm]	26-66 mm

Tabelle 28: M-Mode Normalwerte (53)

Alter [Jahre]	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
IVRT [ms]	68,0±13,4	71,5±13,1	73,4±12,2	77,3±12,8	79,4±14,2	81,1±18,2
E/A v_{max}	1,9±0,5	1,7±0,4	1,4±0,3	1,2±0,3	1,0±0,2	0,8±0,3
E/A v_{TI}	3,0±1,2	2,5±0,8	2,1±0,6	1,8±0,5	1,6±0,5	1,4±0,5

Tabelle 29: Altersabhängige Normalwerte diastolischer Funktionsparameter (67)

10Anhang

Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Stefan Freudenberg
Geburtsdatum und Ort:	12. Januar 1970 in Unna/Westfalen
Familienstand:	ledig
Religionszugehörigkeit:	evangelisch
Nationalität:	deutsch
Eltern:	Sabine Freudenberg, Lehrerin Hans Freudenberg, ev. Pfarrer

Schulbildung

08/76 - 06/80:	Grundschule am Friedrichsborn, Unna
08/80 - 06/90:	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Unna
08/87 - 06/88:	Highschool in Phoenix, Arizona, USA

Zivildienst

09/90 - 11/91:	ev. Kirchengemeinde Gartenvorstadt, Unna
----------------	--

Studium der Humanmedizin

04/92 - 10/97:	Philipps-Universität, Marburg
1994:	Ärztliche Vorprüfung
1995:	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997:	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/97 - 11/98:	Ludwig-Maximilian Universität, München und University of Stellenbosh, Südafika
1998:	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufserfahrung

12/98 - 06/00:	AiP am Dr. v. Haunerschen Kinderspital, München
07/00 – 05/01:	Fertigstellung Dissertation
06/01 -	Assistenzarzt Privatklinik Dr. Müller, München

Stefan Freudenberg
Marburg, den 7. März 2002

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten

in Marburg:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Brücher, Effendy, Ehlenz, Ernst, Fruhstorfer, Feuser, Ganz, Gemsa, Geuss, Goerke, Gressner, Griss, Grzeschnik, Happle, Hilgermann, Joseph, Kern, Klose, Kraft, Krause, Koolmann, Lange, Lennartz, Lührmann, Maisch, Mannheim, Mittag, Pfab, Podszus, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schneider, Schüffel, Schumacher, Seyberth, Slenczka, Thomas, Vohland, Voigt, Wagner und v. Wichert

in München:

Belohradsky, Döhlemann, Egger, Haas, Reinhardt, Schwarz, Weiss

in Kapstadt:

Apfelstedt, Edge, van Wyk

Danksagung

Allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Funck und Herrn Prof. Dr. B. Maisch für die Themenstellung. Herrn Prof. Dr. R. Arnold danke ich für sein Interesse und seine Unterstützung für dieses Forschungsprojekt. Frau Dr. A. Sprenger und Herrn Dr. M. Wied sowie dem übrigen ärztlichen und nichtärztlichen Personal der Stationen 021 und 022 danke ich für ihre Kooperation. Herrn Dr. Prinz und Frau Zamzow vom Institut für medizinische Biometrie danke ich für die methodische Beratung und die Durchführung der statistischen Analysen. Herrn Dr. R. Funck bin ich sehr für die unermüdliche Betreuung und kritische Begleitung bei der Durchführung und Niederschrift der Arbeit verbunden.

Meiner Familie danke ich für die immerwährende bedingungslose Unterstützung während der Dissertation.

Darüber hinaus möchte ich nicht versäumen, meinen tiefen Respekt und meine Verbundenheit mit den Patienten zum Ausdruck zu bringen, die ich für einen kurzen Lebensabschnitt mit begleiten durfte.

Stefan Freudenberg

Stefan Freudenberg
Hochgernstraße 7
81671 München

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Endokardfibrose bei Patienten mit Karzinoid-Tumoren - Prävalenz und Progression der Karzinoidherzerkrankung“ in der Klinik für Innere Medizin unter Leitung von Prof. Dr. med. B. Maisch mit Unterstützung von Herrn Dr. R. Funck ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischem Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 7. März 2002

.....
Stefan Freudenberg